

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. Juni 2002 (27.06.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/50068 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 409/12,
A61K 31/397, A61P 9/00

Gerhard; Seebachstrasse 22, 65929 Frankfurt (DE). LIN-
DEN SCHMIDT, Andreas; Brahmsstrasse 4, 65812 Bad
Soden (DE). SCHAEFER, Hans-Ludwig; Steingasse 7,
65239 Hochheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/14532

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Dezember 2001 (11.12.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Angaben zur Priorität:
100 64 402.3 21. Dezember 2000 (21.12.2000) DE
101 54 520.7 7. November 2001 (07.11.2001) DE

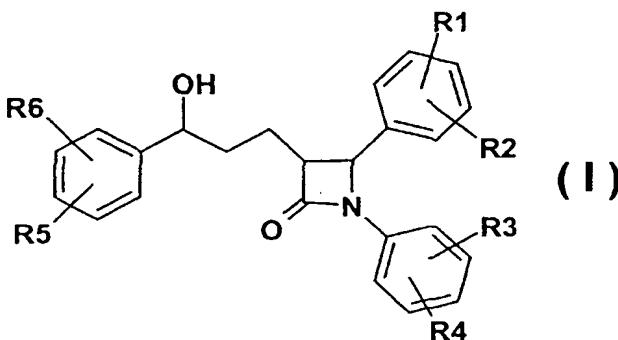
Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 95929 Frankfurt
(DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: DIPHENYL AZETIDINONE DERIVATIVES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, MEDICAMENTS
CONTAINING THESE COMPOUNDS, AND THEIR USE

(54) Bezeichnung: DIPHENYLAZETIDINONDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG, DIESE VERBINDUN-
GEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to novel diphenyl azetidinones, to a method for the production thereof, to medicaments containing these compounds, and to their use. The invention concerns compounds of formula (I), wherein R1, R2, R3, R4, R5 and R6 have the cited meanings, and concerns the physiologically compatible salts thereof. The compounds are suited for use e.g. as hypolipidemic drugs.

(57) Zusammenfassung: Neue Diphenylazetidinone, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung, die Erfahrung betrifft Verbindungen der Formel (I), worin R1, R2, R3, R4, R5, und R6 die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche

WO 02/50068 A1

salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Hypolipidämika.

Beschreibung

Diphenylazetidinonderivate, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen

- 5 enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft substituierte Diphenylazetidinone, deren physiologisch verträgliche Salze sowie physiologisch funktionelle Derivate.

- 10 Es sind bereits Diphenylazetidinone (wie z.B. Ezetimibe) sowie deren Verwendung zur Behandlung von Hyperlipidämie sowie Arteriosklerose und Hypercholesterinämie beschrieben worden [vgl. Drugs of the Future 2000, 25(7):679-685].

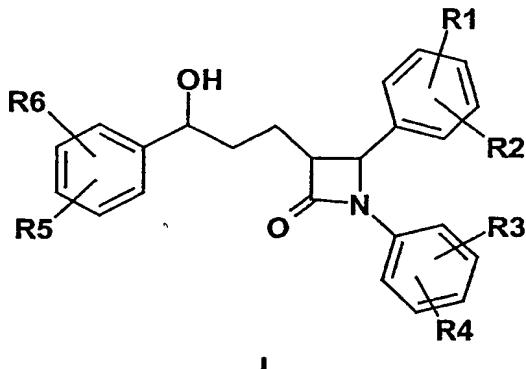
- 15 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, weitere Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare hypolipidämische Wirkung entfalten. Insbesonders bestand die Aufgabe darin, neue Verbindungen zu finden, die gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen sehr gering resorbierbar sind. Unter sehr gering resorbierbar wird eine intestinale Resorption

- 20 kleiner 10%, bevorzugt kleiner oder gleich 5% verstanden.

Die neuen Verbindungen sollen insbesonders eine geringere Resorption als Ezetimibe auf weisen.

Bei geringerer Resorption zeigen pharmazeutische Wirkstoffe in der Regel deutlich weniger Nebenwirkungen.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

5

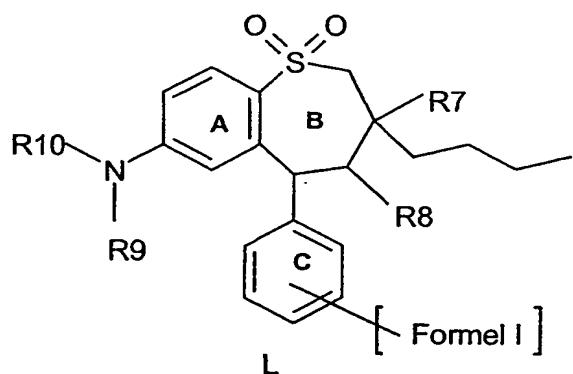
R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C_0 - C_{30})-Alkylen-L,
wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können:

10 H, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

15 SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

20 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

L



R7 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

5 R8 H, OH, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl;

R9 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R10 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

10 wobei immer mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung (C₀-C₃₀)-Alkylen-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können, besitzen muß,

15 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung (C₀-C₃₀)-Alkylen-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)- oder -NH- ersetzt sein können, besitzt.

10 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung (C₀-C₃₀)-Alkylen-L hat, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)- oder -NH- ersetzt sein können.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung -(CH₂)₀₋₁-NH-(C=O)₀₋₁-(C₃-C₂₅)-Alkylen-(C=O)₀₋₁-NH-L hat, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch O-Atome ersetzt sein können.

5

Die Verknüpfung eines der Reste R1 bis R6 mit dem L-Rest erfolgt bevorzugt in Meta-Stellung des Rings C der L-Gruppe.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isothion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chloridsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung, z.B. ein Ester, das bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine solche Verbindung oder einen aktiven Metaboliten

hier von zu bilden.

Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung sind Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen

- 5 Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle

- 10 polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze,

- 15 Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate stellen ideale Arzneimittel zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, insbesondere von Hyperlipidämie dar. Die

- 20 Verbindungen der Formel I eignen sich ebenfalls zur Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels sowie zur Prävention und Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren

- 25 Wirkstoffen verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten

- 30 Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B.

0,1-10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100 mg, typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des vom Salz abgeleiteten Diphenylazetidinon-Ions. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignete Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln,

Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt,

- 5 nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger
10 hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat,
15 gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulvelförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

- 20 25 Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inert Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

- Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können
30 mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesonders zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den

Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® oder HMR 1964, GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk

5 A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguadine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von

10 Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmittelleinnahme verringern, PPAR- und PXR-

15 Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin,

20 Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in

Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW

- 5 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrate, Clofibrate, Bezafibrate,

- 10 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Bay 13-9952, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor , wie z.B. HMR 1453, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
20 Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. Bay 194789, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramine, Colesolvam, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer, wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in

- 5 Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

- 10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalene synthetase inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in

- 15 Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamide, Glibenclamide, Glipizide oder

- 25 Gliclazide, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in

- 30 Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinide, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazone, Ciglitazone, Pioglitazone, Rosiglitazone oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-

- 5 chinazolinylmethoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der

- 10 Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamide, Glibenclamide, Glipizide, Gliazide oder Repaglinide.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose,

- 15 Repaglinide und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazone, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-

- 20 Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyte-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon, Wachstumshormon freisetzende

- 25 Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamine oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramine oder Dexfenfluramin.

- 5 Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramine.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

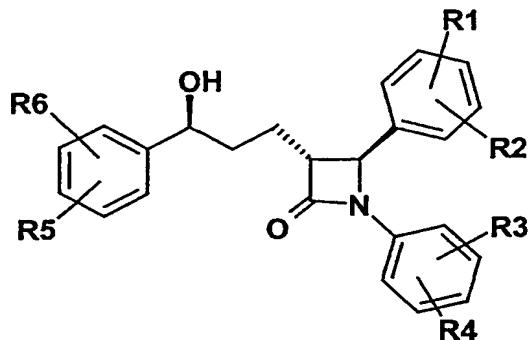
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermine.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination
10 mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen, wie z.B. Caromax® verabreicht. Die Kombination mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden. Die Kombination von Verbindungen der Formel I
15 mit Caromax® zeichnet sich neben einer Wirkverbesserung, insbesonders in der LDL-Cholesterinsenkung, gegenüber den Einzelwirkstoffen, auch durch Ihre verbesserte Verträglichkeit aus.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen
20 Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

25 Gegenstand der Erfindung sind weiterhin sowohl Stereoisomerengemische der Formel I, als auch die reinen Stereoisomere der Formel I, sowie Diastereomerengemische der Formel I als auch die reinen Diastereomere. Die Trennung der Gemische erfolgt auf chromatographischem Weg.

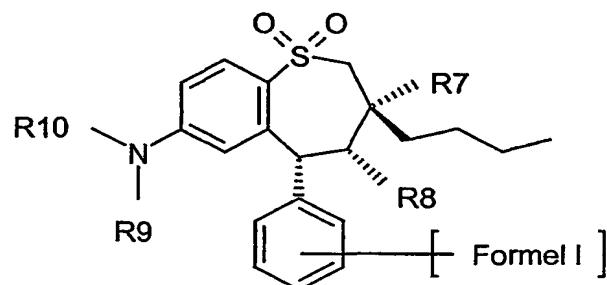
Bevorzugt sind racemische als auch enantiomerenreine Verbindungen der Formel I mit folgender Struktur:



I

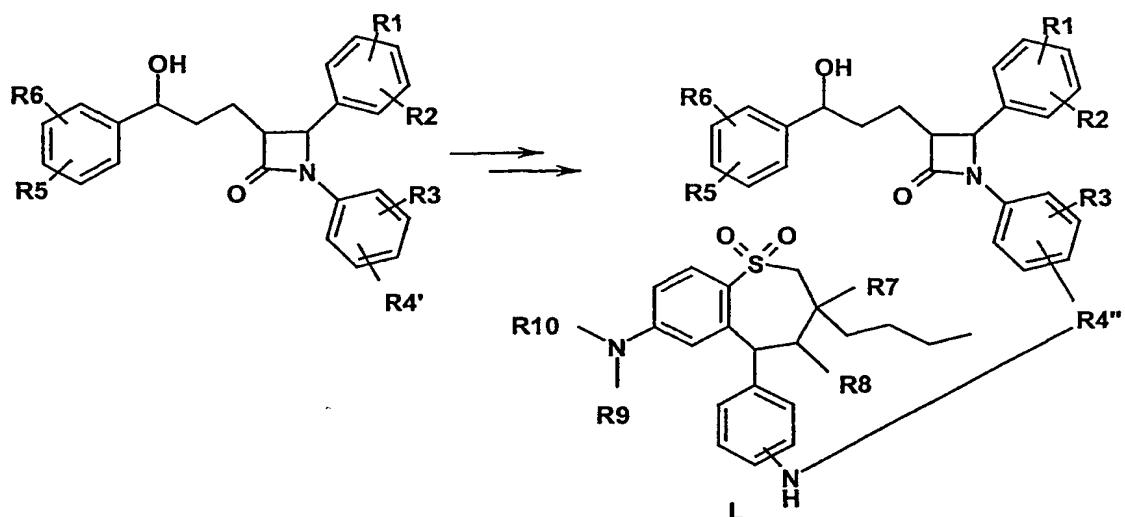
5

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin die L Reste folgende Bedeutung haben:



L

- Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der
10 Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man die
Verbindungen der Formel I so gewinnt, daß analog dem folgenden
Reaktionsschema vorgegangen wird.



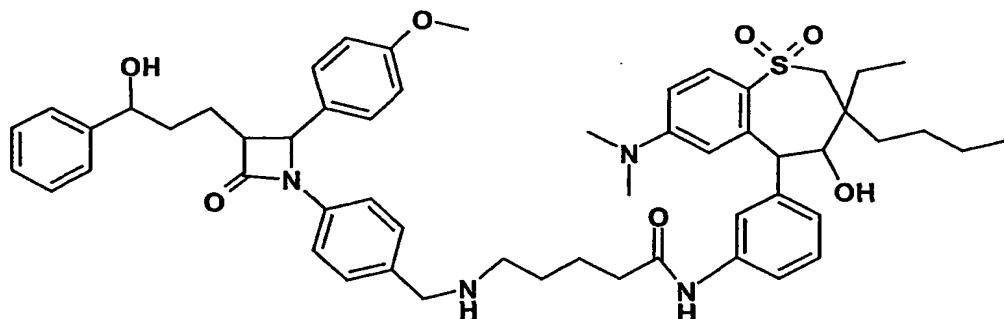
R4'' bedeutet (C₀-C₃₀)-Alkylen, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests, durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können.

5

Alternativ erfolgt die Verknüpfung zur L-Gruppe über Ring A oder Ring C.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, ohne dieselbe auf in den Beispielen beschriebene Produkte und Ausführungsformen einzuschränken.

5 Beispiel I

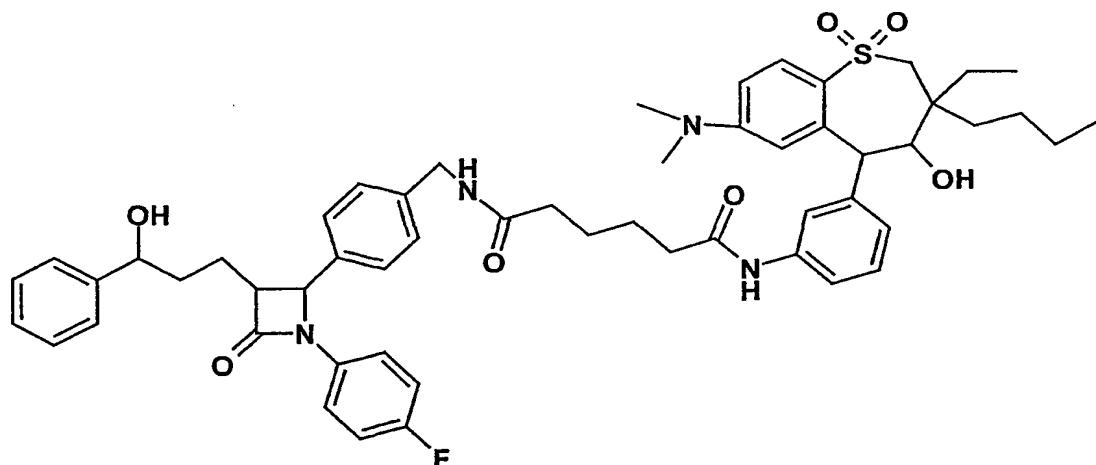


5-[4-{3-(3-Hydroxy-3-phenyl-propyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl}-benzylamino]-pentansäure-[3-(3-butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenyl]-amid (1)

10

100 mg 5-Brom-pentansäure- [3-(3-butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenyl]-amid und 70 mg 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und ca. 2 bis 3 Std. unter Rühren auf

15 80° C erwärmt. Nach beendeter Reaktion (Kontrolle durch Dünnschichtchromatogramm oder HPLC-MS) wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt. Man erhält so das Produkt 1 mit dem Molekulargewicht 929.24 ($C_{55}H_{68}N_4O_7S$); MS (FAB): 929 ($M+H^+$).

Beispiel II

Hexandisäure [3-(3-butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenyl]-amid 4-[1-(4-fluor-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylamid (8)

5

a) 1-(2-Oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-yl)-5-phenyl-pantan-1,5-dion (2)

10 g Benzoylbuttersäure und 12.5 ml Triethylamin werden in 55 ml Dichlormethan gelöst. Nach 5 min bei Raumtemp. gibt man 6.2 ml Pivaloylchlorid innerhalb von 30 min dazu und röhrt 2 Std. Dann werden 5.9 g 4-Phenyl-oxazolidin-2-on in 6 ml

10 Dimethylformamid und 0.9 g 4-(Dimethylamino)-pyridin zugesetzt. Man erwärmt ca. 7 Std. zum Rückfluss (DC-Kontrolle). Nach beendeter Reaktion wird auf 15 ml 2N Schwefelsäure gegeben, kurz nachgerührt und dann werden die Phasen getrennt. Die org. Phase wird mit 5proz. Hydrogencarbonatlösung gewaschen, nach dem Trocknen, Einengen und Umkristallisieren aus Ethylacetat/n-Heptan erhält man das

15 Produkt mit dem Molekulargewicht 337.4 ($C_{20}H_{19}NO_4$); MS (DCI+): 338 ($M+H^+$). Durch Verwendung von optisch aktivem / enantiomer angereichertem 4-Phenyl-oxazolidin-2-on erhält man auf gleichem Weg optisch aktives / enantiomer angereichertes 2.

20 b) 3-(5-Hydroxy-5-phenyl-pantanoyl)-4-phenyl-oxazolidin-2-on (3)

Zu einer Lösung von 1.5 ml Bordimethylsulfidkomplex in 25 ml Dichlormethan gibt

man unter Argon bei einer Temperatur zwischen 0° und –5°C 5g 1-(2-Oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-yl)-5-phenyl-pantan-1,5-dion in 20 ml Dichlormethan langsam über ca. 3 Std. Man röhrt 2 std. bei gleicher Temperatur nach und kontrolliert durch Dünnschichtchromatographie. Nach beendeter Umsetzung gibt man unter 0°C 2 ml

- 5 Methanol und 1.5 ml 35proz. Wasserstoffperoxidlösung sowie 1.1 ml 3N Schwefelsäure dazu und röhrt 15 min bei Raumtemp. nach. Nach Phasentrennung wird die organische nacheinander gewaschen mit: 2N Schwefelsäure, 5 %proz. Natriumbisulfatlösung, 10proz. Kochsalzlösung und dann getrocknet und eingeengt. Nach Chromatographie (SiO_2 , Ethylacetat/ n-Heptan = 1:1 erhält man das Produkt
10 mit dem Molekulargewicht 339.4 ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$); MS (DCI+): 322 ($\text{M}+\text{H}^+-\text{H}_2\text{O}$); (ESI+): 403 ($\text{M}+\text{Na}^++\text{CH}_3\text{CN}$), 362 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Durch Zusatz von optisch aktivem 1-Methyl-3,3-diphenyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (S oder R, 0.75 ml) zur Reaktionsmischung bei 0° bis –5°C vor der Zugabe von 1-(2-Oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-yl)-5-phenyl-pantan-1,5-dion erhält man auf gleichem Weg 3 in
15 diastereomer angereicherter Form.

c) 4-[1-(4-Fluor-phenylamino)-2-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-5-phenyl-5-trimethylsilyloxy-penty]-benzonitril (4)

- 20 3.3 g 3-(5-Hydroxy-5-phenyl-pantanoyl)-4-phenyl-oxazolidin-2-on und 3.93 g 4-[(4-Fluor-phenylimino)-methyl]-benzonitril werden in 55 ml Dichlormethan gelöst auf –10°C gekühlt und langsam mit 8.5 ml Diisopropylethylamin versetzt. Innerhalb 30 min gibt man dann 5.3 ml Chlor-trimethyl-silan so dazu, dass die Temperatur unter –5°C bleibt. Nach einer Std. kühlt man auf –30°C und setzt 1.1 ml Titantetrachlorid
25 unter –25°C zu und röhrt dann über Nacht bei dieser Temperatur. Nach beendeter Umsetzung gibt man tropfenweise 4 ml Eisessig bei –25°C zu, röhrt 15 min nach, gibt bei 0°C auf 50 ml 7proz. Weinsäure und röhrt 1 Std. nach, gibt dann 25 ml 20 proz. Natriumbisulfatlösung dazu und röhrt weitere 45 min nach. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit ca. 40 ml Wasser gewaschen, getrocknet und auf ca. 15 ml eingeengt. Dann setzt man 2.7 ml
30 Bistrimethylsilylacetamid zu und erwärmt 30 min zum Rückfluss. Nach Abkühlung auf Raumtemp. wird eingeengt und nach Kristallisation des Rückstands aus

Ethylacetat/n-Heptan erhält man das Produkt mit dem Molekulargewicht 635.8 ($C_{37}H_{38}FN_3O_4Si$); MS (ESI+): 636 ($M+H^+$).

- d) 4-[1-(4-Fluor-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-
5 benzonitril (5)

2.7 g 4-[1-(4-Fluor-phenylamino)-2-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-5-phenyl-
5 trimethylsilyloxy-pentyl]-benzonitril werden in 30 ml tert-Butyl-methyl-ether mit
1.6 ml Bistrimethylsilylacetamid und 0.2 g Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat 3

- 10 Std zum Rückfluss erwärmt. Nach Stehen über Nacht gibt man 0.2 ml Eisessig
dazu, röhrt 15 min und engt weitgehend ein. Dazu gibt man 15 ml einer Mischung
aus Isopropanol/2N Schwefelsäure= 10:1 und röhrt 1 Std. bei Raumtemp. Danach
behandelt man mit etwas festem Natriumhydrogencarbonat, engt erneut weitgehend
ein, nimmt den Rückstand in Ethylacetat auf und wäscht mit Wasser. Der Rückstand
15 der getrockneten organischen Phase wird durch Säulenfiltration gereinigt (SiO_2 ,
Ethylacetat/n-Heptan = 1:1). Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht
400.5 ($C_{25}H_{21}FN_2O_2$); MS (DCI+): 401 ($M+H^+$), 383 ($M+H^+-H_2O$).

- e) 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-
20 azetidin-2-on (6)

930 mg 4-[1-(4-Fluor-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-
benzonitril werden in 100 ml Ethanol gelöst mit 4 ml konz. Ammoniak versetzt und
über Raney-Ni 20 Std. bei Raumtemp. und 20 bar Wasserstoff hydriert. Man saugt
25 vom Katalysator ab, engt i.Vak. ein und erhält nach Chromatographie (SiO_2 ,
Dichlormethan/Methanol = 10:1) das Produkt mit dem Molekulargewicht 404.5
($C_{25}H_{25}FN_2O_2$); MS (DCI+): 405 ($M+H^+$), 387 ($M+H^+-H_2O$).

- f) 5-[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
30 benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-pentansäure (7)

2g 5-(3-Amino-phenyl)-3-butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-

1H-benzo[b]thiepin-4-ol , 3.4 g Hexandisäure, 1.04 g Dicyclohexyl-carbodiimid und 640 mg Benzotriazol-1-ol werden in 80 ml Tetrahydrofuran über Nacht bei

Raumtemp. gerührt. Man engt ein, nimmt den Rückstand mit Ethylacetat auf, filtriert vom überschüssigen Harnstoff ab und wäscht mit Wasser. Der Rückstand der

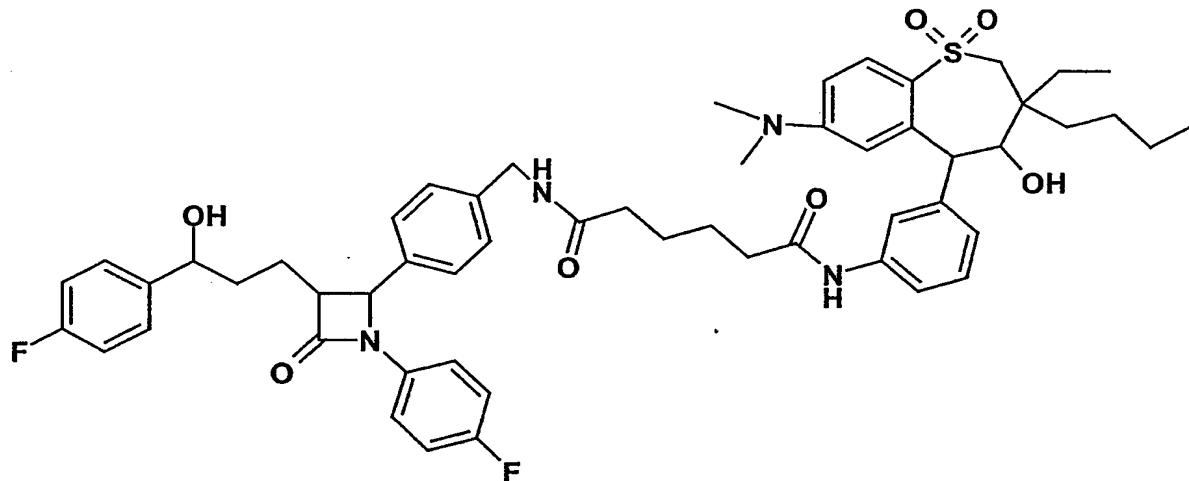
5 getrockneten organischen Phase wird durch Säulenfiltration gereinigt (SiO_2 , Dichlormethan/Methanol = 20:1). Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 558.7 ($\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$); MS (ESI+): 559 ($\text{M}+\text{H}^+$).

g) Hexandisäure [3-(3-butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-

10 tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenyl]-amid 4-[1-(4-fluor-phenyl)-3-(3-
hydroxy-3-phenyl-propyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylamid (8)

83 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-
azetidin-2-on, 115 mg 5-[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-

15 2,3,4,5-tetrahydro-1H- benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-pentansäure, 45 mg
Dicyclohexyl-carbodiimid und 35 mg Benzotriazol-1-ol werden in 5 ml
Tetrahydrofuran über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Man engt i.Vak. ein und erhält
nach Chromatographie (SiO_2 , Dichlormethan/Methanol = 20:1) das Produkt mit dem
Schmelzpunkt 150°C und dem Molekulargewicht 945.2 ($\text{C}_{55}\text{H}_{65}\text{FN}_4\text{O}_7\text{S}$); MS (ESI+):
20 945 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel III

Hexandisäure [3-(3-butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenyl]-amid 4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-

- 5 phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylamid (12)

a) 4-[5-(4-Fluor-phenyl)-1-(4-fluor-phenylamino)-2-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-5-trimethylsilyloxy-pentyl]-benzonitril (9)

- 10 Herstellung analog zu Beispiel II unter Verwendung von 3-[5-(4-Fluor-phenyl)-5-hydroxy-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on

Produkt mit dem Molekulargewicht 653.8 ($C_{37}H_{37}F_2N_3O_4Si$); MS (ESI+): 654 ($M+H^+$).

- 15 b) 4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzonitril (10)

Herstellung analog Beispiel II, unter Verwendung von 4-[5-(4-Fluor-phenyl)-1-(4-fluor-phenylamino)-2-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-5-trimethylsilyloxy-pentyl]-benzonitril ;Produkt mit dem Molekulargewicht 418.5 ($C_{25}H_{20}F_2N_2O_2$); MS

- 20 (ESI+): 419 ($M+H^+$).

c) 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]- azetidin-2-on (11)

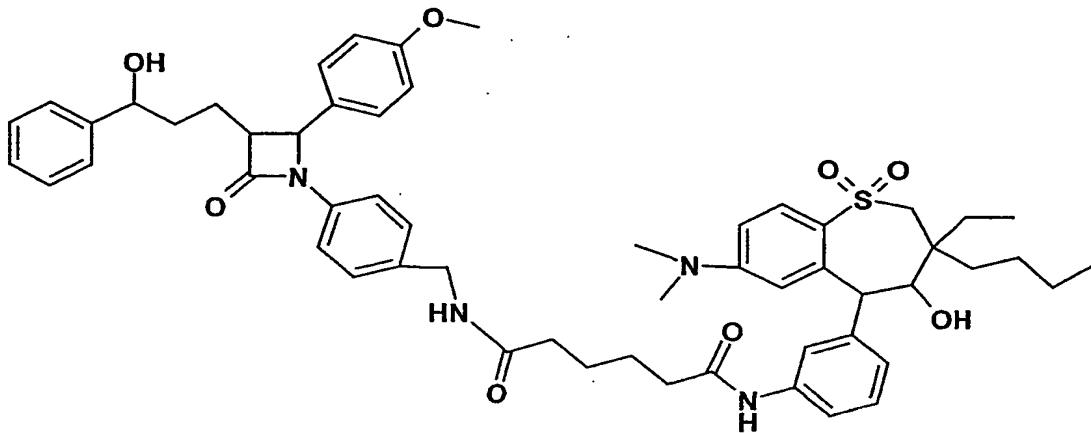
- 5 Herstellung analog Beispiel II; unter Verwendung von 4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}- benzonitril ;
 Produkt mit dem Molekulargewicht 422.5 ($C_{25}H_{24}F_2N_2O_2$); MS (ESI+): 423 ($M+H^+$).

- 10 d) Hexandisäure [3-(3-butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenyl]-amid 4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylamid (12)

Herstellung analog Beispiel II; Produkt mit dem Molekulargewicht 963.2 ($C_{55}H_{64}F_2N_4O_7S$); MS (ESI+): 963 ($M+H^+$).

15

Beispiel V



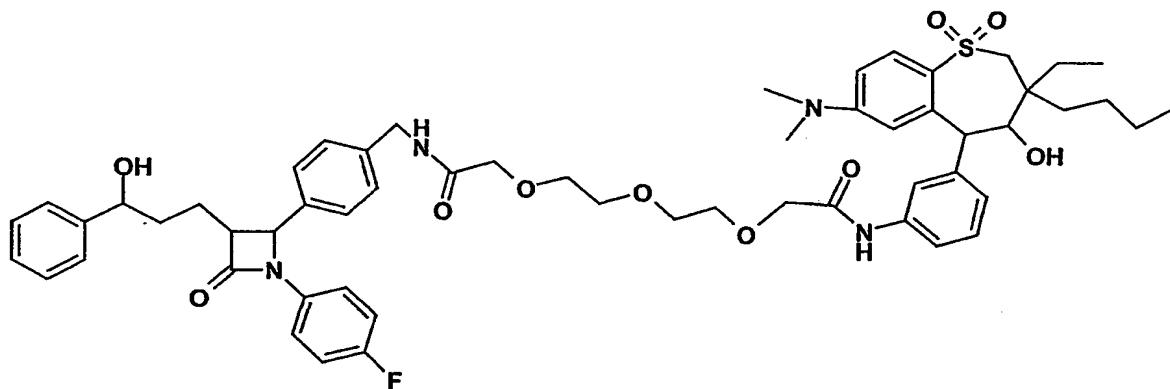
Hexandisäure [3-(3-butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenyl]-amid 4-[3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid (15)

20

Herstellung analog Beispiel III, ausgehend von 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2- on;

Produkt mit dem Molekulargewicht 957.2 ($C_{56}H_{68}N_4O_8S$); MS (ESI+): 957 ($M+H^+$).

Beispiel VI

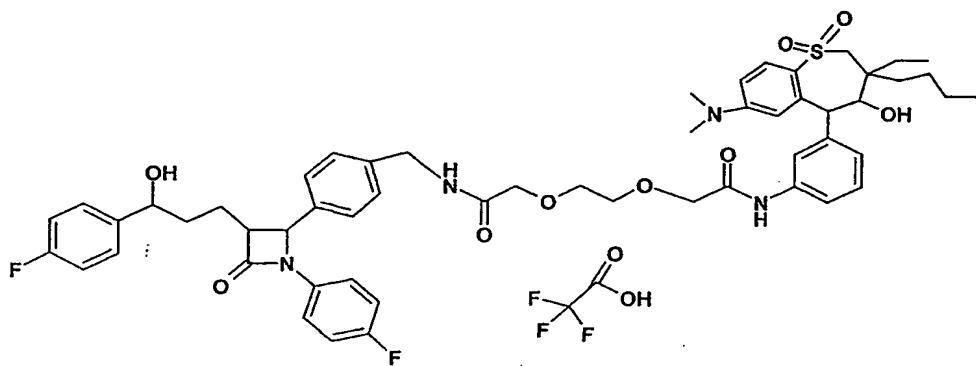


[2-(2-{{[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-

- 5 benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-methoxy}-ethoxy]-[N-{4-[1-(4-fluor-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzyl}]-acetamid
(16)

Herstellung analog Beispiel II, ausgehend von 83 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-
10 (4-fluor-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-azetidin-2-on und 130 mg [2-(2-{{[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-methoxy}-ethoxy]-ethoxy]-essigsäure;
Chromatographie: SiO_2 , Dichlormethan/Methanol = 20:1 ;
Produkt mit dem Schmelzpunkt 120°C und dem Molekulargewicht 1021.3
15 ($C_{57}H_{67}FN_4O_{10}S$); MS (ESI+): 1021 ($M+H^+$).

Beispiel VII



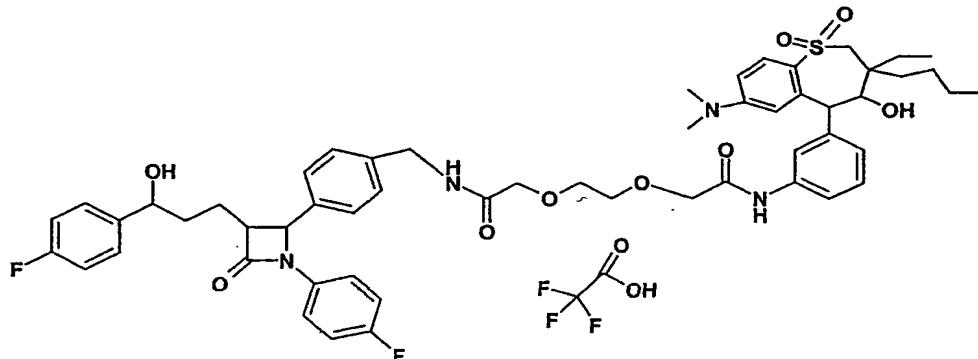
(3-Butyl-3-ethyl 5-[3-(2-{2-[4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo- azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-acetylamino)-phenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo- 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (18)

5

a) (2-{{[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-methoxy}-ethoxy)-essigsäure (17)

Zu einer Lösung von 965 mg 10 g Dioxaoctandisäure, 188 mg Hydroxybenzotriazol
10 und 287 mg Dicyclohexylcarbodiimid in 10 ml Tetrahydrofuran (THF) werden über 2 h 500 mg 5-(3-Amino-phenyl)-3-butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H- 1-benzo[b]thiepin-4-ol in 8 ml THF zugetropft. Es wird bei Raumtemperatur über 12 h gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeengt, mit 2 N Salzsäure aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird
15 über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und über HPLC (Merk-Hibar-Lichrospher 100-RP-18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) gereinigt. Man erhält 17.

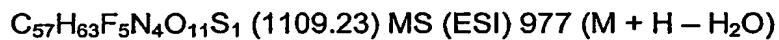
$C_{30}H_{41}N_2O_8S_1$ (590.74) MS (ESI) 592 (M + H)



20

b) (3-Butyl-3-ethyl-5-[3-(2-{2-[4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo- azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-acetylamino)-phenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo- 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (18)

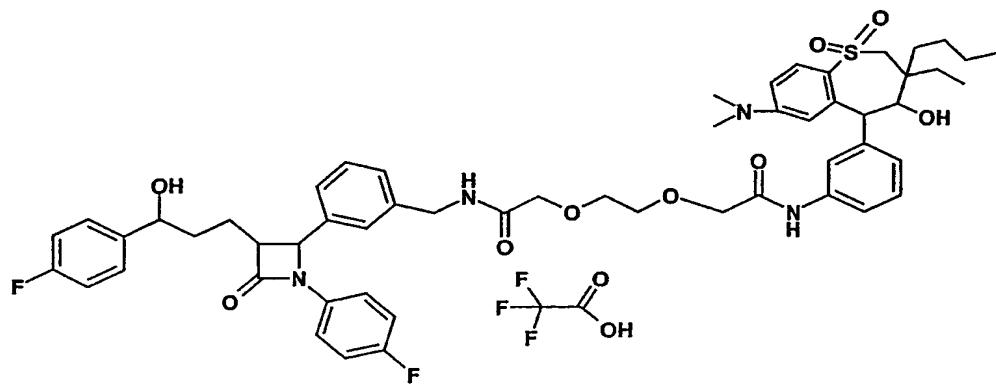
Eine Lösung aus 100 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]- azetidin-2-on, 209 mg (2-[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-methoxy)-ethoxy)-essigsäure , 93 µl Diisopropylcarbodiimid, 65 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Methylenchlorid wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird Wasser zugegeben und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und über HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält 18.



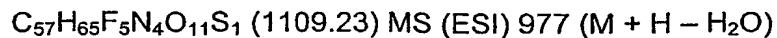
Analog zu Beispiel VII werden folgende Beispiele (VIII-XXIV) hergestellt:

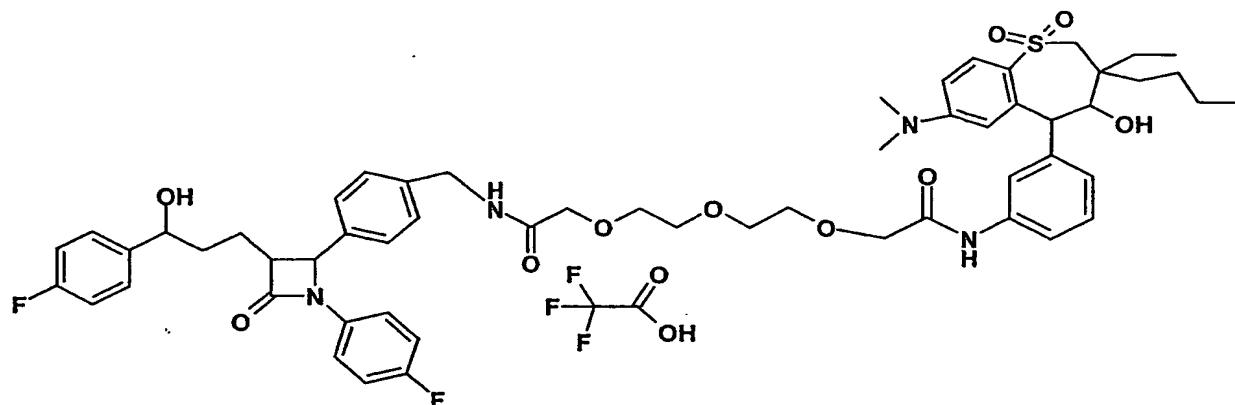
15

Beispiel VIII



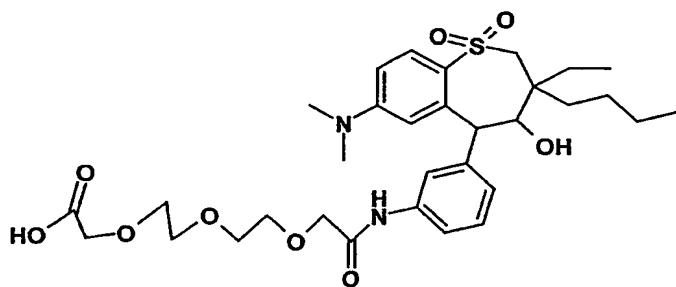
(3-Butyl-3-ethyl 5-[3-{2-[{(3-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo- azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl]-methoxy}-ethoxy}-acetylamoно)-phenyl]- 4-hydroxy-1,1-dioxo- 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethylammonium; trifluor-acetat (19)



Beispiel IX

3-Butyl-3-ethyl-5-{3-[2-(2-{2-[(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-ethoxy}-

5. acetylamino]-phenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo- 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (21)

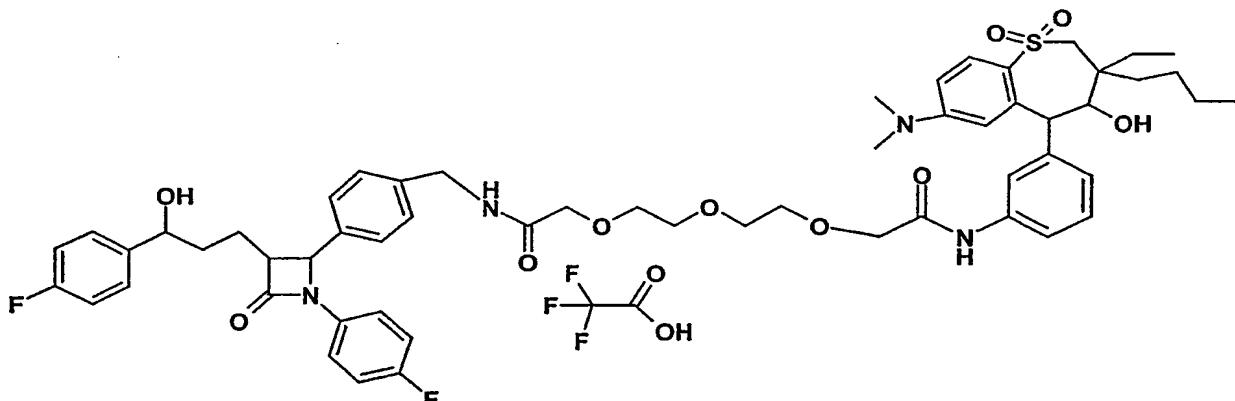


a) [2-(2-{[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-methoxy}-ethoxy)-ethoxy]-essigsäure

- 10 (20)

$C_{32}H_{46}N_2O_3S_1$ (634.3) MS (ESI) 635 ($M + H$)

b) (3-Butyl-3-ethyl-5-{3-[2-(2-{[4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-(4-fluor-phenyl)-3-

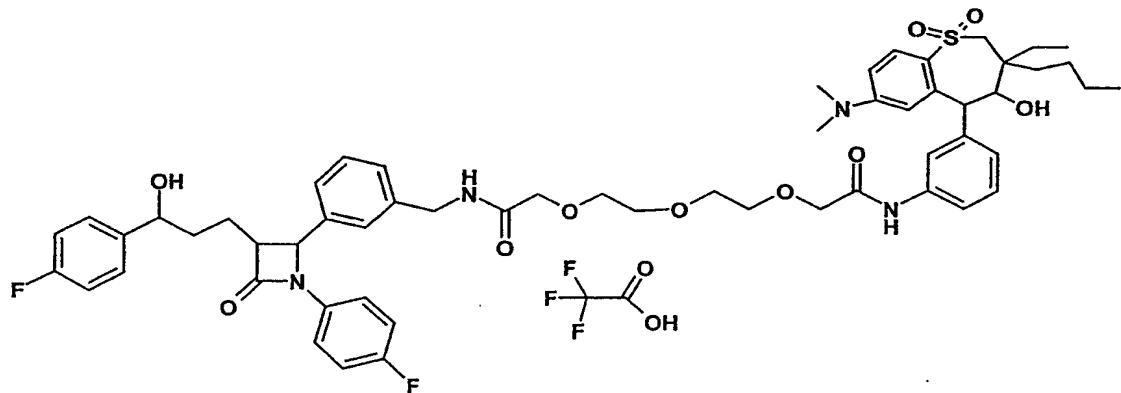


hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylcarbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-ethoxy)-acetylaminophenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (21)

5

$C_{59}H_{69}F_5N_4O_{12}S_1$ (1153,28) MS (ESI) 1039 ($M + H$)

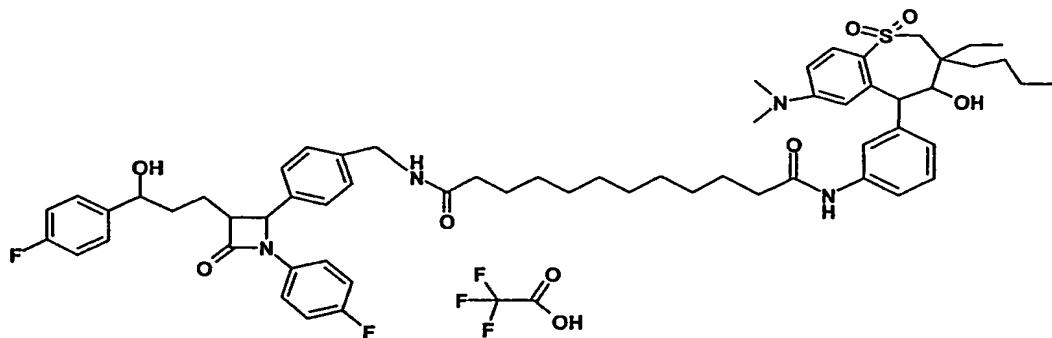
Beispiel X



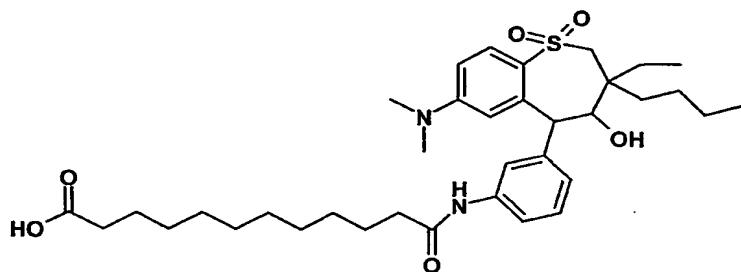
10 (3-Butyl-3-ethyl-5-{3-[2-(2-{[3-{1-(4-fluor-phenyl)-3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-
propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylcarbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-ethoxy)-
acetylaminophenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-
yl)-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (22)

$C_{59}H_{69}F_5N_4O_{12}S_1$ (1153.28) MS (ESI) 1040 ($M + H$)

Beispiel XI

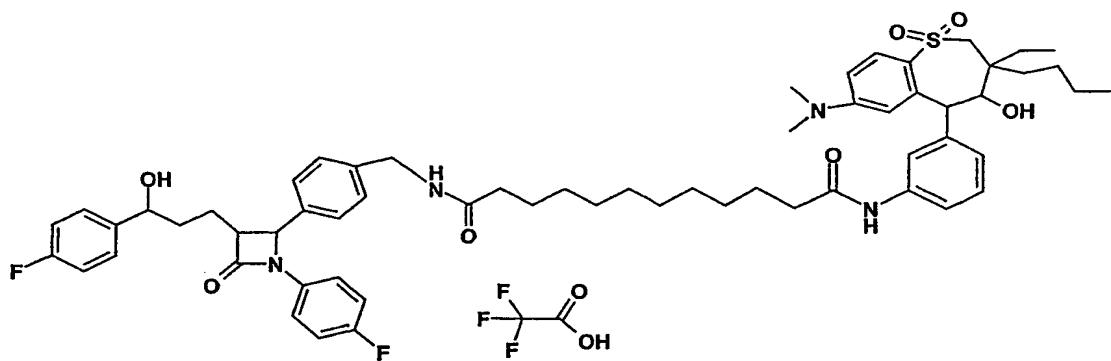


- 5 (3-Butyl-3-ethyl-5-{3-[11-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylcarbamoyl}-undecanoylamino]-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (24)



- 10 a) 11-[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-undecansäure (23)

$C_{36}H_{54}N_2O_6S_1$ (642.91) MS (ESI) 643 ($M + H$)

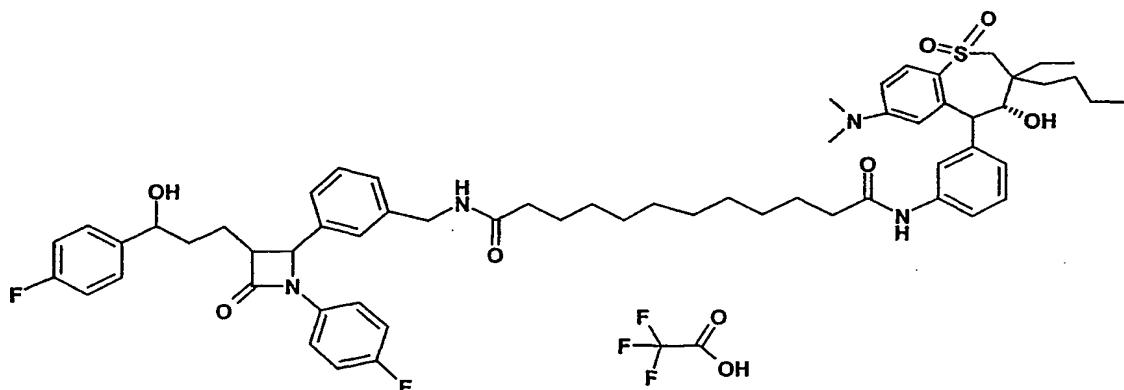


b) (3-Butyl-3-ethyl-5-[3-[11-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylcarbamoyl]-undecanoylamino]-phenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluor-

5 acetat (24)

$C_{63}H_{77}F_5N_4O_9S_1$ (1161,39) MS (ESI) 1047 ($M + H$)

Beispiel XII

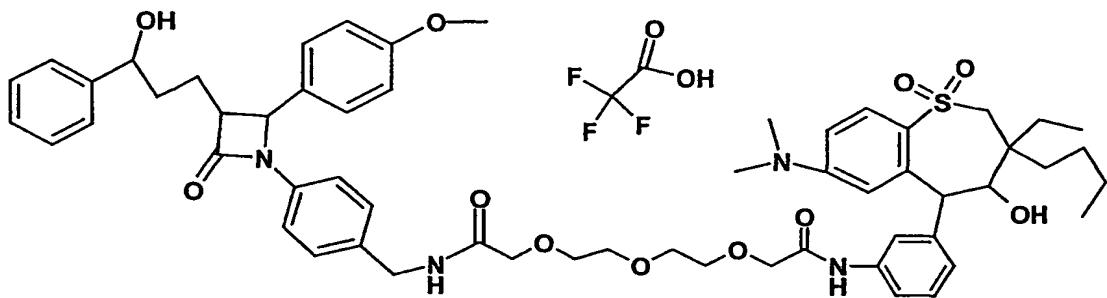


10

(3-Butyl-3-ethyl-5-[3-[11-(3-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylcarbamoyl]-undecanoylamino]-phenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (25)

$C_{63}H_{77}F_5N_4O_9S_1$ (1161.39) MS (ESI) 1047 ($M + H$)

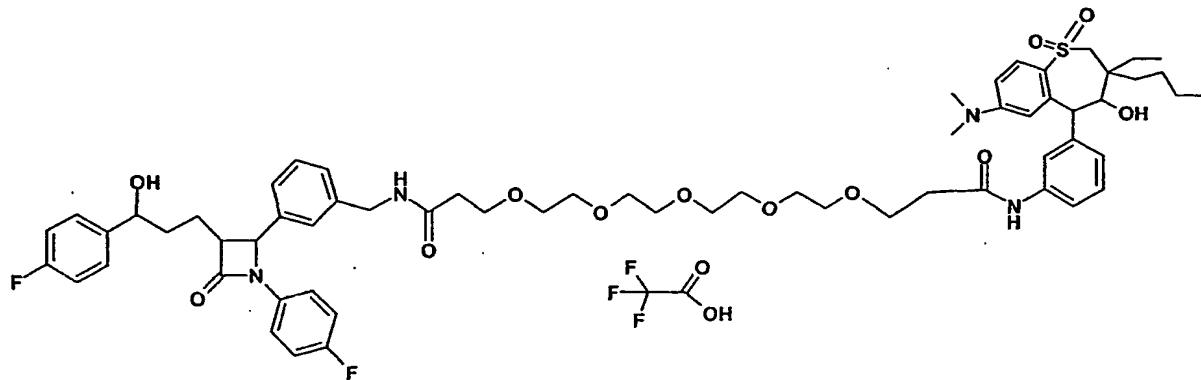
Beispiel XXI



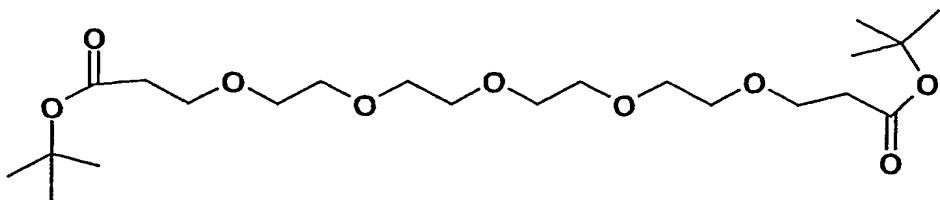
- 5 (3-Butyl-3-ethyl-5-{3-[2-{2-[{4-[3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]- benzylcarbamoyl}-methoxy]-ethoxy}-ethoxy)-acetyl-amino]-phenyl}-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (38)

10 $C_{60}H_{73}F_3N_4O_{13}S_1$ (1147.33) MS (ESI) 1033 ($M + H$)

Beispiel XXII



- 15 {3-Butyl-3-ethyl-5-[3-{2-[2-{2-[2-(3-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylcarbamoyl}-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy]-ethoxy}-propionyl-amino]-phenyl}-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (42)



a) 3-[2-(2-{2-[2-(2-tert-Butoxycarbonyl-ethoxy)-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-propionsäure-tert-butyl ester (39)

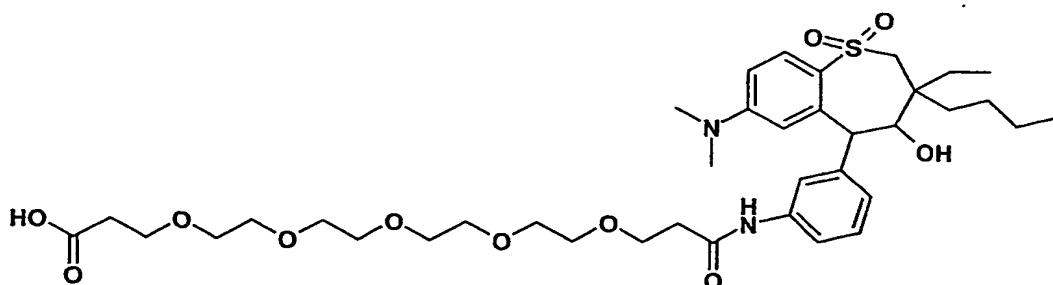
- 5 Zu einer Lösung von 91 g Tetraethylenglycol in 250 ml Tetrahydrofuran werden 0.4 g Natrium gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Wenn sich das Natrium aufgelöst hat wird 145 ml tert.-Butylacrylat zugegeben. Man röhrt 12 h. Die Reaktionslösung wird mit Ammoniumchlorid neutralisiert, eingeengt, in wässriger Natriumchloridlösung aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische 10 Phase wird eingeengt. Der Rückstand ist 39.

$C_{22}H_{42}O_9$ (450.57) MS (ESI) 339 ($M + 3^*H - 2^* \text{tert-Bu}$)

- b) 3-[2-(2-{2-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-propionsäure
15 (40)

- Eine Lösung von 3-[2-(2-{2-[2-(2-tert-Butoxycarbonyl-ethoxy)-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-propionsäure-tert-butyl ester 24 in 50 ml Methylenchlorid mit 50 ml Trifluoressigsäure wird 2 h gerührt und eingeengt. Der Rückstand wird in 1N-
20 Salzsäure aufgenommen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird eingeengt und enthält 40.

$C_{14}H_{26}O_9$ (338.36) MS (ESI) 339 ($M + H$)

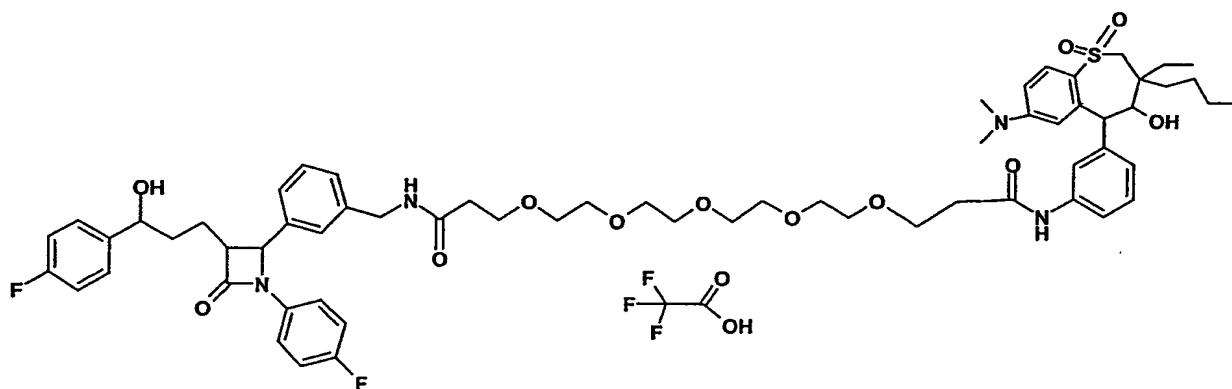


c) 3-(2-{2-[2-{2-[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy)-propionsäure (41)

5

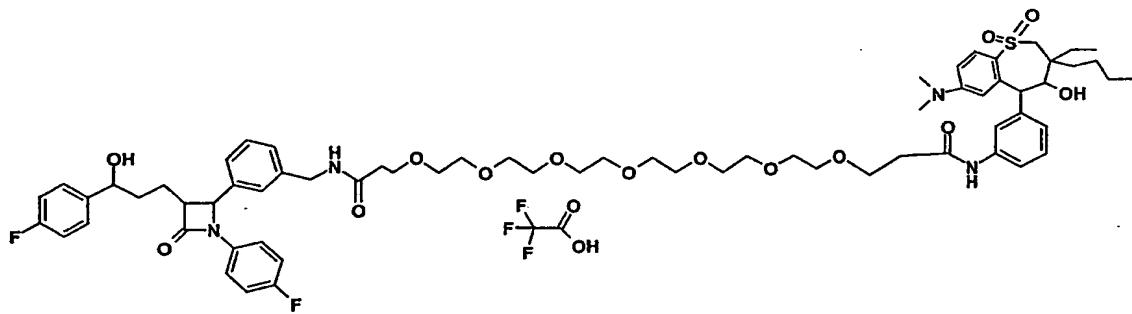
Synthese erfolgt analog zu 17.

C₃₉H₆₀N₂O₁₁S₁ (750.97) MS (ESI) 751 (M + H)



10 d) {3-Butyl-3-ethyl-5-[3-{2-[2-{2-[3-(1-(4-fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylcarbamoyl}-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy]-propionylamino)-phenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl}-dimethylammonium; trifluor-acetat (42)

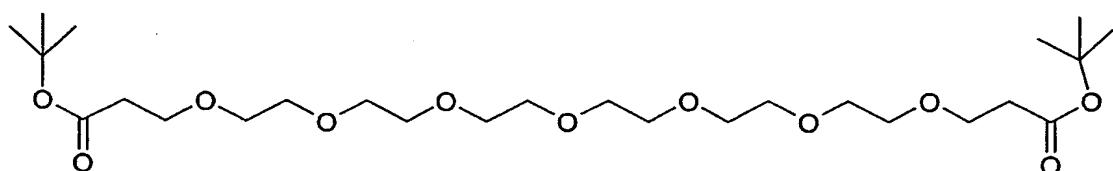
5 C₆₅H₈₁F₅N₄O₁₄S₁ (1269.44) MS (ESI) 1155 (M + H)

Beispiel XXIII

[3-Butyl-3-ethyl-5-(3-[2-(2-[2-{2-[3-{1-(4-fluorophenyl)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylcarbamoyl}-ethoxy]-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy]-ethoxy]-ethoxy]-propionylamino}-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl]-dimethyl-ammonium; trifluoracetat (46)

5 a) 3-(2-[2-(2-[2-(2-tert-Butoxycarbonyl-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy)-propionsäure- tert-butyl ester (43)

10



Synthese erfolgt analog zu 39.

$C_{26}H_{50}O_{11}$ (538.68) MS (ESI) 427 ($M + 3^*H - 2^* \text{tert-Bu}$)

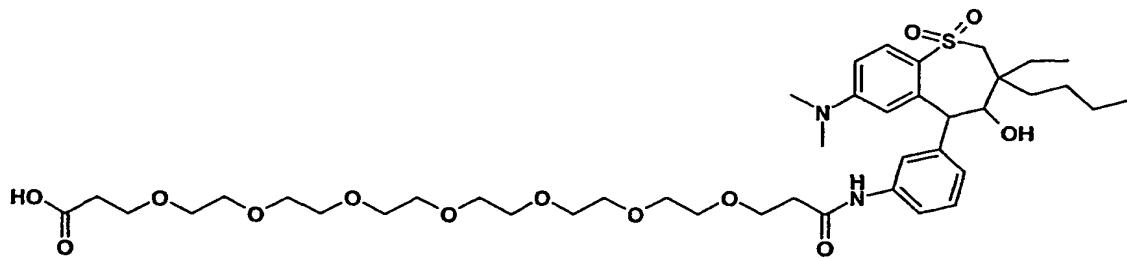
15

b) 3-(2-[2-(2-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy)-ethoxy)- propionsäure (44)

Synthese erfolgt analog zu 40.

20

$C_{18}H_{34}O_{11}$ (426.47) MS (ESI) 427 ($M + H$)

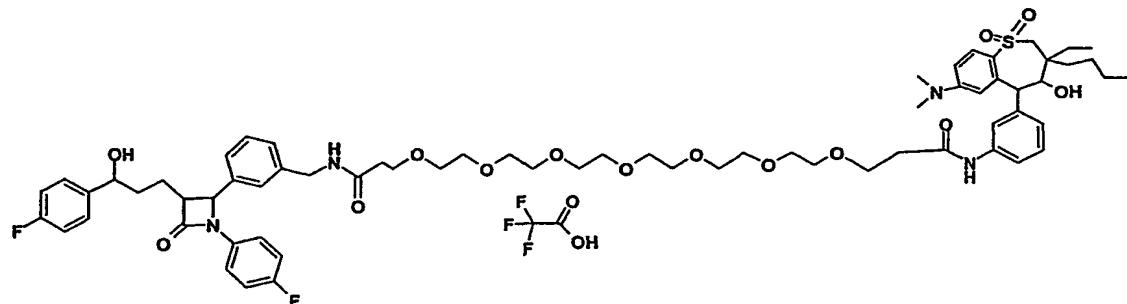


c) 3-{2-[2-(2-[2-{2-[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-ethoxy}-ethoxy}-
ethoxy]-ethoxy}-ethoxy]-propionsäure (45)

5

Synthese erfolgt analog zu 17.

$C_{43}H_{66}N_2O_3S_1$ (839.09) MS (ESI) 840 ($M + H$)

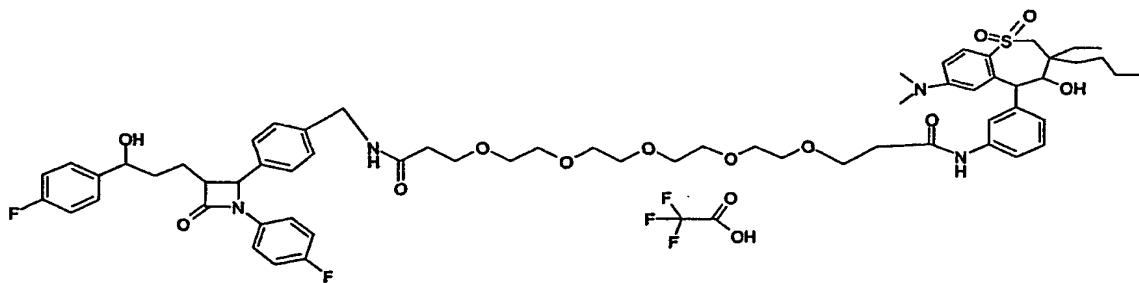


10

d) [3Butyl-3-ethyl-5-(3-[3-[2-(2-[2-{2-[2-{3-[1-(4-fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-
phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylcarbamoyl}-ethoxy]-ethoxy}-
ethoxy]-ethoxy]-ethoxy]-ethoxy]-propionylamino)-phenyl)-4-hydroxy-1,1-
dioxo- 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl]-dimethyl-ammonium; trifluor-

15 acetat (46)

$C_{69}H_{89}F_5N_4O_{16}S_1$ (1357.55) MS (ESI) 1243 ($M + H$)

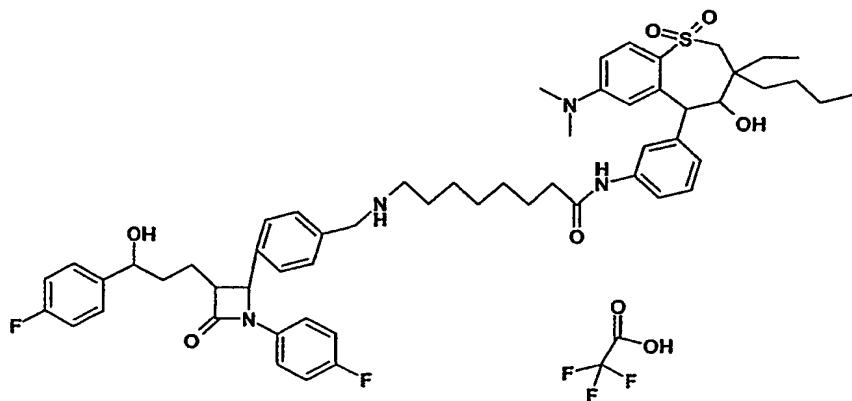
Beispiel XXIV

[3-Butyl-3-ethyl -5-(3-{3-[2-{2-{2-(2-{2-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl} -ethoxy)-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]- propionylamino}phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-

- 5 tetrahydro-1H-benz[b]thiepin-7-yl]-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (47)

$C_{65}H_{81}F_5N_4O_{14}S_1$ (1269.44) MS (ESI) 1243 ($M + H$)

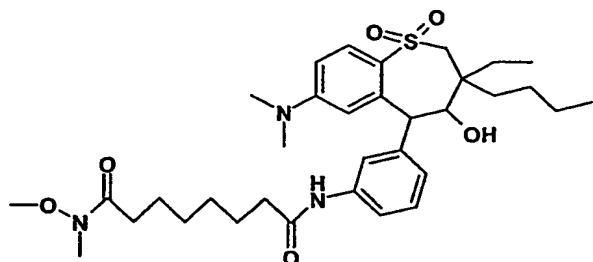
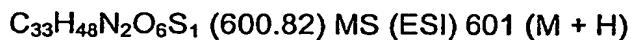
10

Beispiel XXV

(3-Butyl-3-ethyl-5-{3-[8-(4-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylamino)-octanoylamino}-phenyl)-4-hydroxy-1,1-dioxo-

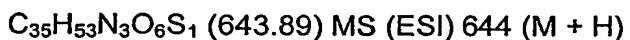
- 15 2,3,4,5- tetrahydro-1H-benz[b]thiepin-7-yl]-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (50)
a) 7-[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-heptansäure (48)

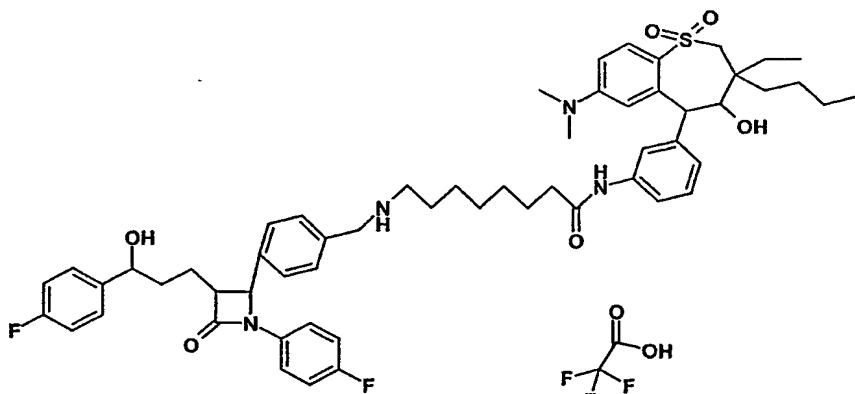
Synthese erfolgt analog 17.



- 5 b) Octandisäure- [3-(3-butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenyl]-amid methoxy-methyl- amid (**49**)

Zu einer Lösung von 550 mg 7-[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-heptansäure, 311 10 µl Diisopropylcarbodiimid, 272 mg Hydroxybenzotriazol in 10 ml Methylchlorid werden bei Raumtemperatur eine Lösung aus 223 mg O,N-Dimethyl-hydroxylamin hydrochlorid und 391 µl Diisopropylethylamin in 5 ml Acetonitril gegebenen und 12 h gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeengt und über HPLC (Merck-Hibar-Lichrospher 100-RP-18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% 15 Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) gereinigt.



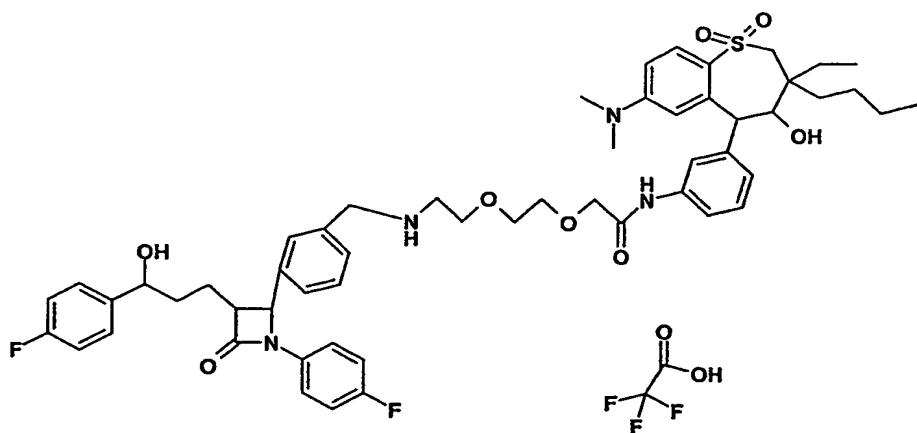


c) (3-Butyl-3-ethyl-5-{3-[8-{4-[1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylamino]-octanoylamino]-phenyl}-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzothiophene-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluoroacetat (50)

- 5 Zu einer Lösung aus 160 mg Octandisäure-[3-(3-butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzothiophene-5-yl)-phenyl]-amid methoxy-methyl-amid 34 in 1 ml Tetrahydrofuran werden bei -78°C mit 0.22 ml einer 1M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan versetzt. und 30 min gerührt.
- 10 Die Reaktionslösung wird mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Es wird eingeengt und in 3 ml einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Methanol (1/1, 1% Essigsäure) aufgenommen. Dazu gibt man 131 mg 4-(3-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on und 58 mg Natriumcyanoborhydrid. Nach 12 h wird die Reaktion mit Wasser versetzt, mit
- 15 Methylenchlorid extrahiert und die organische Phase eingeengt. Der Rückstand wird über HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) gereinigt.

$C_{58}H_{72}F_2N_4O_6S_1$ (991.30) MS (ESI) 991 ($M + H$)

Beispiel XXVI



{3-Butyl-3-ethyl-5-[3-(2-[2-(3-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[4-fluor-phenyl]-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzylamino)-ethoxy]-ethoxy}-acetyl-amino)-phenyl]-4-

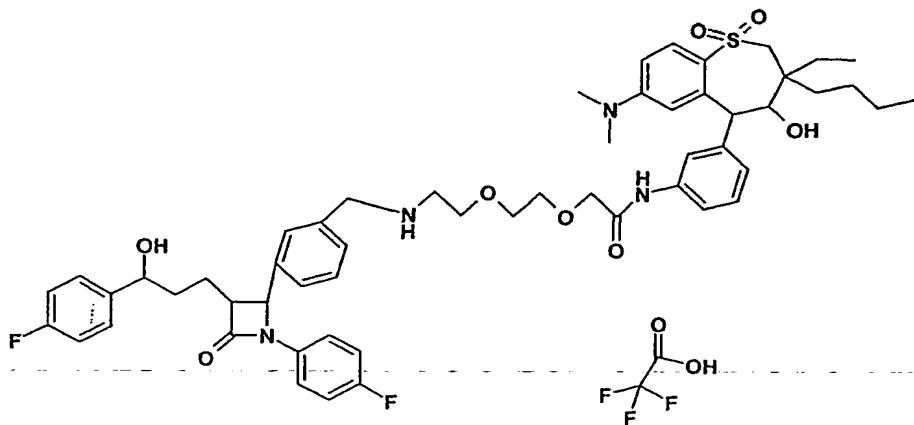
- 5 hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl}-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (52)

- a) 2-(2-{{3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl}-methoxy)-ethoxy)-N-methoxy-N-methyl-acetamid (51)

Synthese analog zu 49 ausgehend von 17.

$C_{32}H_{47}N_3O_8S_1$ (633.81) MS (ESI) 634 ($M + H$)

15



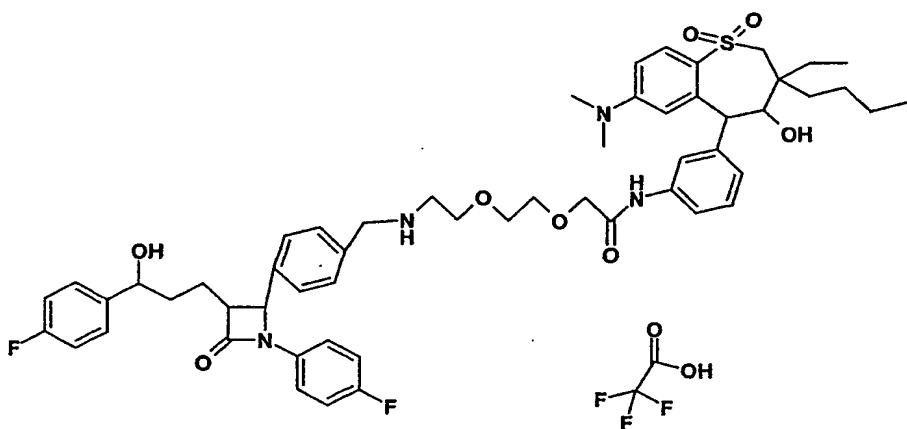
b) {3-Butyl-3-ethyl-5-[3-(2-{2-[3-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo- azetidin-2-yl}-benzylamino)-ethoxy]-ethoxy}-acetylamino)-phenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo- 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl}-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (52)

5

Synthese analog 50.

$C_{57}H_{67}F_5N_4O_{10}S_1$ (1095.25) MS (ESI) 982 (M + H)

10 Beispiel XXVII



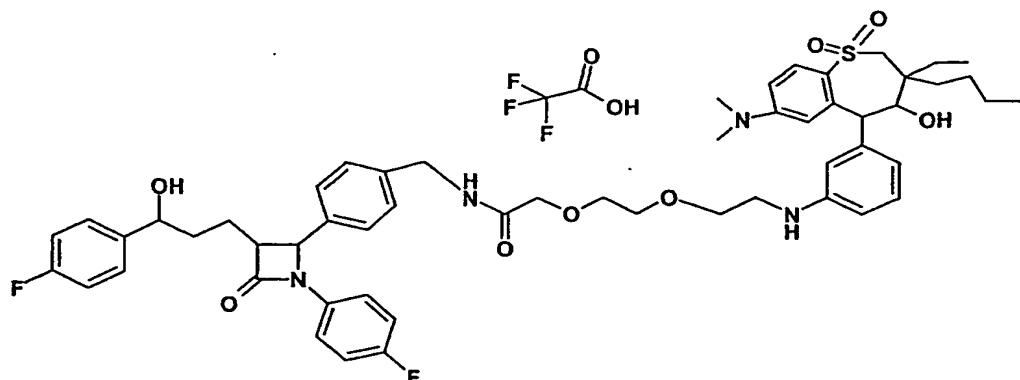
{3-Butyl-3-ethyl-5-[3-(2-{2-[3-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo- azetidin-2-yl}-benzylamino)-ethoxy]-ethoxy}-acetylamino)-phenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo- 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl}-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (53)

15

Synthese analog 50.

$C_{57}H_{67}F_5N_4O_{10}S_1$ (1095.25) MS (ESI) 982 (M + H)

20

Beispiel XXVIII

{3-Butyl-3-ethyl-5-[3-(2-{2-[4-(1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-ethylamino}-phenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl}-dimethyl-

5 ammonium; trifluor- acetat (58)

a) {2-[(Methoxy-methyl-carbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-essigsäure (54)

Zu einer Lösung von 10 g Dioxaoctandisäure, 13 ml Diisopropylcarbodiimid, 11.4 g

10 Hydroxybenzotriazol in 70 ml Methylenchlorid wird eine Lösung aus 5.5 g O,N-Dimethyl-hydroxylamine hydrochlorid und 9.6 ml Diisopropylethylamin in 50 ml Acetonitril und 40 ml DMF gegebenen und 12 h gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeengt, und über eine Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/Heptan/Methanol/Essigsäure = 8/10/1/1 -> 0/0/10/1) gereinigt.

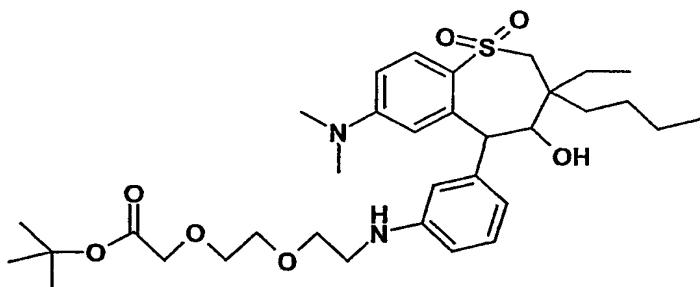
15

$C_8H_{19}N_1O_4$ (221.21) MS (ESI) 222 ($M + H$)

b) {2-[(Methoxy-methyl-carbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-essigsäure tert-butyl ester (55)

20 Zu einer Lösung von 2 g {2-[(Methoxy-methyl-carbamoyl)-methoxy]-ethoxy}-essigsäure 39 in 20 ml Methylenchlorid wird 1.3 ml Thionylchlorid gegeben und 1 h bei 60°C gerührt. Nach Zugabe von 1.3 ml tert.-Butanol wird weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit Wasser, extrahiert mit Methylenchlorid, engt ein und erhält 55.

$C_{12}H_{23}N_1O_6$ (277.32) MS (ESI) 222 ($M + 2^*H - \text{tert.-butyl}$)

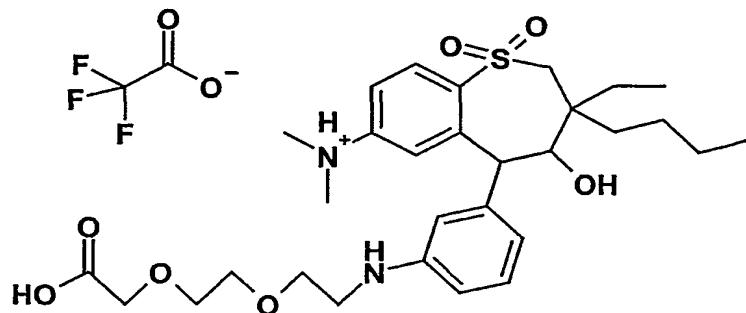


c) (2-{2-[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylamino]-ethoxy}-ethoxy)-essigsäure tert-butyl ester

5 (56)

Synthese analog 50 ausgehend von 55 und 5-(3-Amino-phenyl)-3-butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-4-ol.

10 $C_{34}H_{52}N_2O_7S_1$ (632.87) MS (ESI) 577 ($M + 2^*H - \text{tert.-Bu}$)



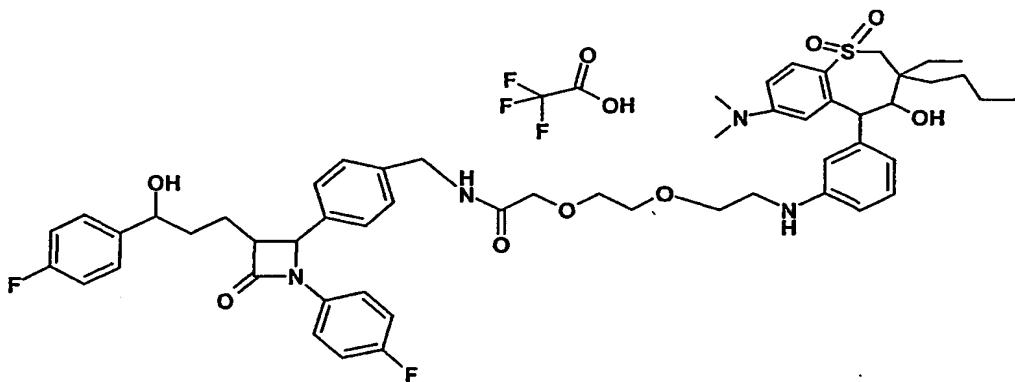
d) (3-Butyl-5-{3-[2-(2-carboxymethoxy-ethoxy)-ethylamino]-phenyl}-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl)-dimethyl-ammonium; trifluor-acetat (57)

15

Eine Lösung von 90 mg (2-{2-[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylamino]-ethoxy}-ethoxy)-essigsäure -tert-butyl ester in 1 ml Methylenechlorid mit 1 ml Trifluoressigsäure wird

2 h gerührt und eingeengt. Das Produkt wird über HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) gereinigt.

5 C₃₀H₄₄N₂O₇S₁ (576.76) MS (ESI) 577 (M + H)

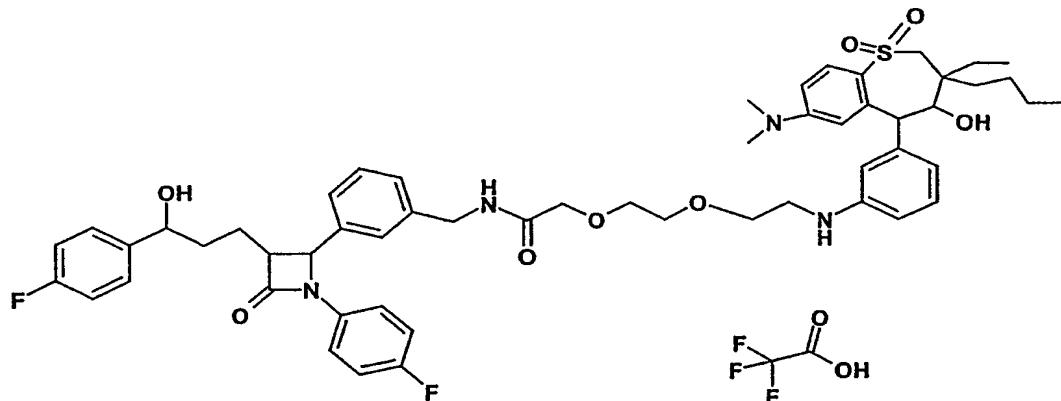


e) {3-Butyl-3-ethyl-5-[3-{2-[(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo- azetidin-2-yl]-benzylcarbamoyl}-methoxy]-ethoxy}-ethylamino}-phenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo- 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl}dimethyl-
10 ammonium; trifluor-acetat (58)

Zu einer Lösung von 40 mg (2-{2-[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylamino]-ethoxy}-ethoxy)-essigsäure-Verbindung mit Trifluoressigsäure, 37 µl Diisopropylcarbodiimid, 26 mg
15 Hydroxybenzotriazol, 40 µl Triethylamin in 2 ml Dimethylformamid wird 55 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-one und 12 h gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeengt und über HPLC (Merck-Hibar-Lichrospher 100-RP-18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt.

20

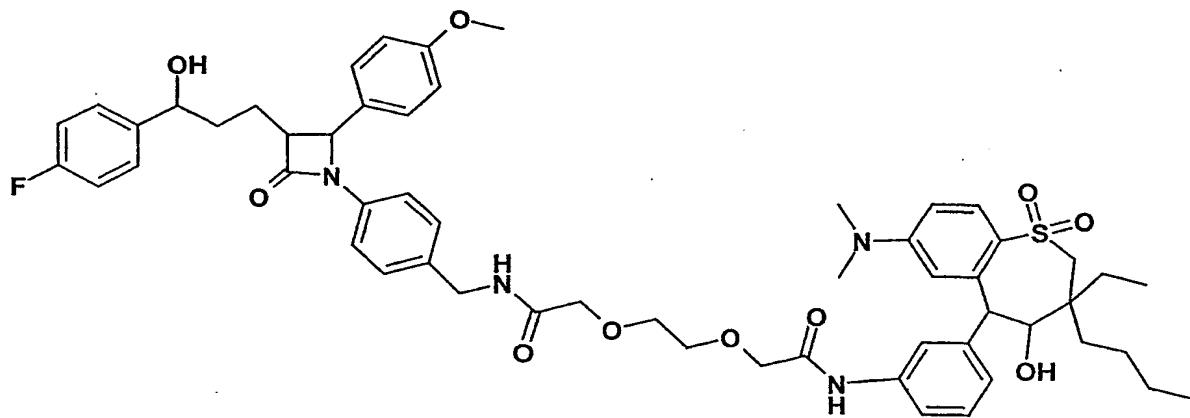
C₅₇H₆₇F₅N₄O₁₀S₁ (1095.22) MS (ESI) 981 (M + H)

Beispiel XXIX

5 {3-Butyl-3-ethyl-5-[3-{2-{[3-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[4-fluor-phenyl]-3-hydroxy-
phenyl]-4-oxo- azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl}-methoxy]-ethoxy}-ethylamino-
phenyl]-4-hydroxy-1,1-dioxo- 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-7-yl}-dimethyl-
ammonium; trifluor- acetat (59)

Synthese analog 58.

10 C₅₇H₆₇F₅N₄O₁₀S₁ (1095.22) MS (ESI) 981 (M + H)

Beispiel XXX

2-(2-{{3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-

benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-methoxy}-ethoxy)-N-{4-[3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzyl}-acetamid (65)

a) 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-

5 oxazolidin-2-on (60)

27 g 3-[5-(4-Fluor-phenyl)-5-hydroxy-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on werden mit
13,6 g Tert.-Butyl-Dimethylsilylchlorid und 10,2 g Imidazol in 36 ml

Dimethylformamid gelöst und 90 min. bei 60°C gerührt. Nach Beendigung der

10 Reaktion wird das Gemisch in Essigsäureethylester gelöst und zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Man erhält 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on mit dem Molekulargewicht 471,65 (C₂₆H₃₄FNO₄Si); MS (ESI): 340.28 (MH⁺-HOSi(CH₃)₂C(CH₃)₃)

15

b) 4-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo- 4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentylamino]-benzonitril (61)

20 16,2 g 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on werden in 350 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mit 19,8 ml Hünig Base und mit 10,14 g 4-[(4-Methoxy-phenylimino)-methyl]-benzonitril versetzt und auf -10°C gekühlt. Zur gekühlten Lösung fügt man 8,52 ml Trimethylsilyltriflat hinzu und röhrt 30 min. bei -10°C. Die Lösung wird nun auf -30°C abgekühlt, und es werden 44 ml Titanetrachloridlösung zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei -30 bis -40°C gerührt. Danach lässt man die Lösung sich auf Raumtemperatur erwärmen, wäscht die Reaktionslösung nacheinander mit 200 ml 2N Schwefelsäure, 300 ml 20%iger Natriumhydrogensulfatlösung und ges. Kochsalzlösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und der Rückstand wird über Kieselgel mit n-Heptan/Essigsäureethylester 3/1 gereinigt.

25 30 Man erhält 4-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo- 4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentylamino]-benzonitril mit dem Molekulargewicht 707,93 (C₄₁H₄₆FN₃O₅Si); MS (ESI): 590.51 (MH⁺ - C₇H₅N₂).

c) 4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril (62)

- 5 13,2 g 4-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl]-pentylamino]-benzonitril werden in 380 ml Methyl-tert.-Butylether gelöst, mit 18,6 ml N,O-Bis(trimethylsilyl)-acetamid und 1,86 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion fügt man 10 ml Essigsäure zu, engt die Reaktionsmischung im Vakuum ein und reinigt den Rückstand über Kieselgel mit Toluol/Essigsäureethylester 50/1. Man erhält 4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril mit dem Molekulargewicht 544,75 ($C_{32}H_{37}FN_2O_3Si$); MS (ESI): 545.56 ($M+H^+$).
- 10 15 d) 4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril (63)
- 20 3.5 g 4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril werden in 65 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 0,74 ml Essigsäure und 8,03 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 4,82 ml der Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung nachgegeben und weitere 3 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt, und der Rückstand wird chromatographisch über Kieselgel mit n-Heptan/Essigsäureethylester 2/1 gereinigt. Man erhält 4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril mit dem Molekulargewicht 430,48 ($C_{26}H_{23}FN_2O_3$); MS (ESI): 431.24 ($M+H^+$).
- 25 30 e) 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on (64)

1,22 g 4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]- benzonitril werden in 90 ml Ethanol gelöst, mit 10 ml konz.

Ammoniaklösung und einem Überschuß Raney-Nickel versetzt und 8 h bei 60°C und einem Druck von 10 bar Wasserstoff gerührt. Die Reaktionsmischung kühlt über

- 5 Nacht auf Raumtemperatur ab; anderntags wird vom Katalysator abgetrennt, das Filtrat im Vakuum eingeengt und der Rückstand chromatographisch über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol/Ammoniak-Lösung 10/1/0.1 gereinigt. Man erhält 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on mit dem Molekulargewicht 434,51 ($C_{26}H_{27}FN_2O_3$); MS (ESI): 418.2
- 10 ($MH^+ - NH_3$).

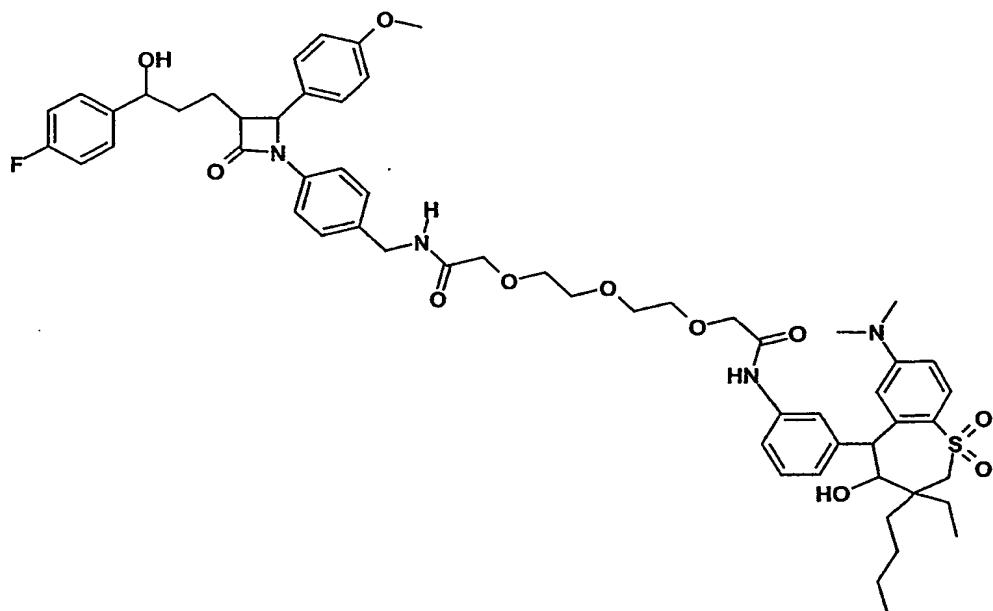
f) 2-(2-{[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H- benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-methoxy}-ethoxy)-N-{4-[3-[3-(4-fluor-phenyl)- 3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzyl}-

- 15 acetamid (65)

140 mg (2-{[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-methoxy}-ethoxy)-essigsäure (17) und 100 mg 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-

- 20 (4-methoxy-phenyl)- azetidin-2-on werden bei Raumtemperatur in 5 ml Dimethylformamid gelöst, mit 35 mg 1-Hydroxy-benzotriazol und 45 mg 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid versetzt und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Dichlormethan versetzt, zweimal mit Wasser und einmal mit ges. Kochsalzlösung
25 ausgeschüttelt; der organische Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch (RP18; Dichlormethan/Methanol 96/4 nach Dichlormethan/Methanol 92/8 innerhalb 25 min.) gereinigt. Man erhält das Produkt mit dem Schmelzpunkt 116-125°C.
Molekulargewicht 1007,24 ($C_{56}H_{67}FN_4O_{10}S$); MS (ESI): 1008.53 ($M+H^+$).

Beispiel XXXI



N-[3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenyl]-2-{2-[2-({4-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl}-benzylcarbamoyl]-methoxy}-ethoxy]-ethoxy}-acetamid (66)

5 ethoxy)5-acetamid (66)

Die Verbindung des Beispiels 3 wird wie die des Beispiels 2 hergestellt, mit dem Unterschied, dass statt (17) [2-(2-{{3-(3-Butyl-7-dimethylamino-3-ethyl-4-hydroxy-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]thiepin-5-yl)-phenylcarbamoyl]-methoxy}-ethoxy)-ethoxy]-essigsäure (20) eingesetzt wurde.

10 Molekulargewicht 1051,29 ($C_{58}H_{71}FN_4O_{11}S$); MS (ESI): 1052.51 ($M+H^+$).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I wurden mit der nachfolgend beschriebenen Methode auf ihre Wirkung geprüft:

Beeinflussung der Cholesterolabsorption + ³H- Taurocholsäureausscheidung

5 anhand der fäkalen Ausscheidung an der Maus, Ratte oder Hamster

NMRI- Mäuse, Wistar-Ratten, oder Golden Syrian Hamster (in Gruppen von n=4-6) werden unter Standarddiät (Altromin, Lage (Lippe)) in Stoffwechselkäfigen gehalten. Am Nachmittag vor Gabe der radioaktiven Tracer (¹⁴C-Cholesterol) werden die

10 Tiere nüchtern gesetzt und auf Gitterroste adaptiert.

Zusätzlich werden die Tiere werden 24 Stunden vor der peroralen Applikation der Testmahlzeit (¹⁴C-Cholesterol in Intralipid® 20, Pharmacia-Upjohn) mit ³H-TCA (Taurocholic acid) s.c. gelabelt (z.b. 1 µCi/Maus bis 5 µCi/Ratte)

15

Cholesterolabsorptionstest: 0,25 ml/Maus Intralipid® 20 (Pharmacia- Upjohn) (Spikung mit 0,25 µCi ¹⁴C-Cholesterol in 0,1 mg Cholesterol) werden peroral mit der Schlundsonde verabreicht.

20 Testsubstanzen werden getrennt in 0,5 % Methylcellulose (Sigma)/5% Solutol (BASF, Ludwigshafen) oder geeignetem Vehikel angesetzt.

Das Applikationsvolumen der Testsubstanz beträgt 0,5 ml /Maus. Die Testsubstanz wird unmittelbar vor der Testmahlzeit (Intralipid mit ¹⁴C-Cholesterol-label) (Cholesterolabsorptionstest) appliziert.

25

Der Kot wird über 24 h gesammelt: die fäkale Elimination von ¹⁴C-Cholesterol und ³H Taurocholsäure (TCA) nach 24 Std. wird bestimmt.

30 Die Lebern werden entnommen, homogenisiert und Aliquots im Oximaten (Model 307, Packard) verbrannt zur Bestimmung der aufgenommen/resorbierten Menge an ¹⁴C- Cholesterol.

Auswertung:**Kotproben:**

Gesamtgewicht bestimmen, mit Wasser auf definiertes Volumen auffüllen, dann homogenisieren, Aliquot eintrocknen und im Oximat (Model 307, Packard zur

- 5 Verbrennung von radioaktiv gelabelten Proben) verbrennen: Die Menge von radioaktiv ^3H - H_2O und ^{14}C - CO_2 wird hochgerechnet auf die ausgeschiedene Menge an ^3H -Taurocholsäure bzw. ^{14}C -Cholesterin (Dual-Isotopen-Technik). Die ED₂₀₀-Werte werden als Dosis aus einer Dosiswirkungskurve interpoliert als diejenige Dosen, die die Auscheidung an TCA bzw. Cholesterin verdoppeln, bezogen auf eine
- 10 zeitgleich behandelte Kontrollgruppe.

Leberproben:

Die aufgenommene Menge von ^{14}C -Cholesterols in die Leber wird bezogen auf die applizierte Dosis. Die ED₅₀ Werte werden interpoliert aus einer Dosiswirkungskurve

- 15 als diejenige Dosis, die die Aufnahme von ^{14}C - Cholesterin in die Leber halbiert (50%), bezogen auf eine Kontrollgruppe

Die folgenden ED₅₀-Werte belegen die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I

20

<u>Beispiel Nr.</u>	<u>ED₅₀ (Leber) [mg/Maus]</u>
II	0.01
III	0.03
VIII	0.003
25 XXV	0.01
XXXI	0.1

II	0.01
III	0.03
VIII	0.003
25 XXV	0.01
XXXI	0.1

Aus der Tabelle ist abzulesen, daß die Verbindungen der Formel I eine sehr gute Cholesterin senkende Wirkung besitzen.

30

Resorbierbarkeit:

Die Resorbierbarkeit der Verbindungen der Formel I wurde Caco-Zellmodell geprüft

(A.R. Hilgers et al., Caco-2 cell monolayers as a model for drug transport across the

5 intestinal mucosa, Pharm. Res. 1990 , 7, 902).

Aus den Meßdaten ist abzulesen, daß die erfindungsgemäß Verbindungen der

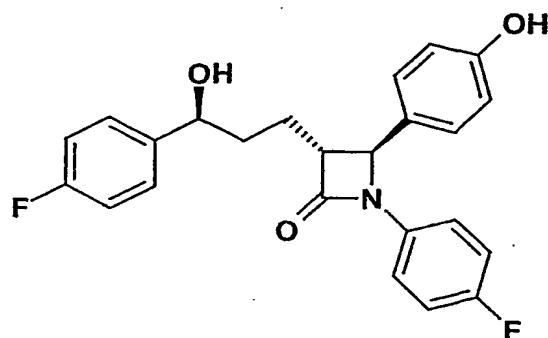
Formel I gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen

(Referenzstruktur) eine deutlich geringere Resorption aufweisen:

10

	Referenzstruktur	Beispiel XII
Apparenter Partitionskoeffizient 15 P_{app} [cm/s] (entsprechend Lit. Hilgers)	4.88×10^{-6}	3.67×10^{-9}
Abgeschätzte Human-Resorption 100%		< 1%

20

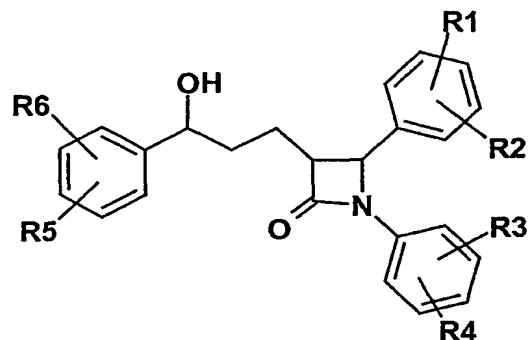


**Referenzstruktur:
Ezetimibe**

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,

5



worin bedeuten

10

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C_0-C_{30})-Alkylen-L,
wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)-,
-CH=CH-, -C≡C-, -N((C_1-C_6)-Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können;

15

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , CN, COOH, $COO(C_1-C_6)Alkyl$, $CONH_2$,
 $CONH(C_1-C_6)Alkyl$, $CON[(C_1-C_6)Alkyl]_2$, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl,
(C_2-C_6)-Alkinyl, O-(C_1-C_6)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere,
oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

20

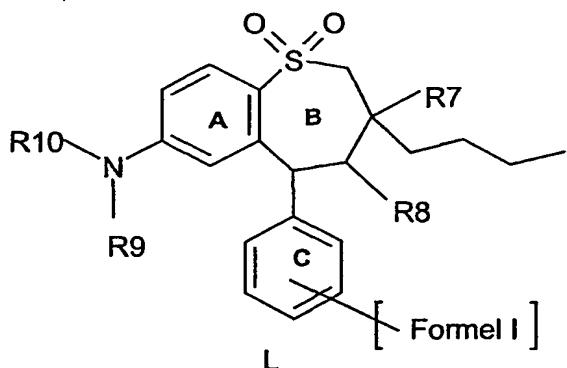
SO_2-NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_6)-Alkyl$, $SO_2N[(C_1-C_6)-Alkyl]_2$, S-(C_1-C_6)-Alkyl,
S-($CH_2)_n$ -Phenyl, SO-(C_1-C_6)-Alkyl, SO-($CH_2)_n$ -Phenyl, $SO_2-(C_1-C_6)-$
Alkyl, $SO_2-(CH_2)_n$ -Phenyl, wobei $n = 0 - 6$ sein kann und der Phenylrest
bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-(C_1-C_6)-Alkyl,
(C_1-C_6)-Alkyl, NH_2 substituiert sein kann;

25

NH_2 , $NH-(C_1-C_6)-Alkyl$, $N((C_1-C_6)-Alkyl)_2$, $NH(C_1-C_7)-Acyl$, Phenyl, O-($CH_2)_n$ -Phenyl, wobei $n = 0 - 6$ sein kann, wobei der Phenylring ein bis
3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 ,

O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

L



5

R7 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R8 H, OH, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl;

10

R9 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R10 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

15 wobei immer mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung

(C₀-C₃₀)-Alkylen-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-,

-C=O-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können,

besitzen muß,

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

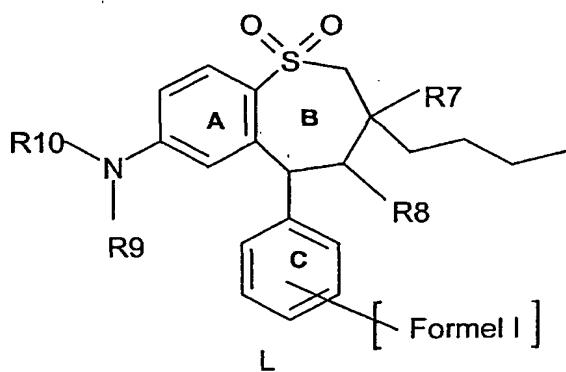
20

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C_0-C_{30})-Alkylen-L,

- 5 wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)- oder -NH- ersetzt sein können;
 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , CN, COOH, $COO(C_1-C_6)Alkyl$, $CONH_2$,
 $CONH(C_1-C_6)Alkyl$, $CON[(C_1-C_6)Alkyl]_2$, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl,
 10 (C_2-C_6) -Alkinyl, O- (C_1-C_6) -Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
 SO_2-NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_6)$ -Alkyl, $SO_2N[(C_1-C_6)Alkyl]_2$, S- (C_1-C_6) -Alkyl,
 15 S- $(CH_2)_n$ -Phenyl, SO- (C_1-C_6) -Alkyl, SO- $(CH_2)_n$ -Phenyl, $SO_2-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $SO_2-(CH_2)_n$ -Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O- (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyl, NH_2 substituiert sein kann;
 20 NH_2 , NH- (C_1-C_6) -Alkyl, $N((C_1-C_6)Alkyl)_2$, $NH(C_1-C_7)$ -Acyl, Phenyl, O- $(CH_2)_n$ -Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O- (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyl, NH_2 , NH- (C_1-C_6) -Alkyl, $N((C_1-C_6)Alkyl)_2$, SO_2-CH_3 , COOH, $COO-(C_1-C_6)Alkyl$, $CONH_2$;

L



R7 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R8 H, OH, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl;

5 R9 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R10 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

wobei immer mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung

10 (C₀-C₃₀)-Alkylen-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)- oder -NH- ersetzt sein können, besitzt,

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

15

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C₀-C₃₀)-Alkylen-L,

20 wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)- oder -NH- ersetzt sein können;

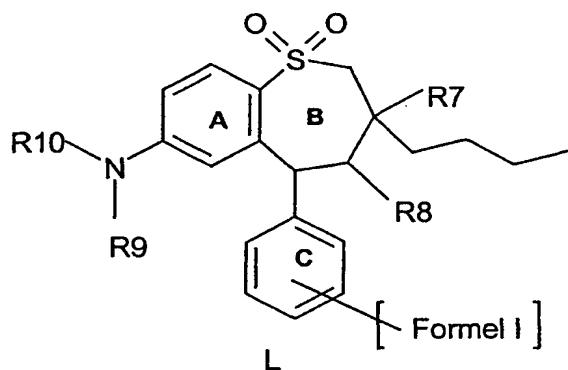
H, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere,

25 oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können; SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest

30 bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann; NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis

3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

5 L



R7 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

10 R8 H, OH, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl;

R9 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R10 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

15

wobei einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung (C₀-C₃₀)-Alkylen-L, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)- oder -NH- ersetzt sein können, besitzt,

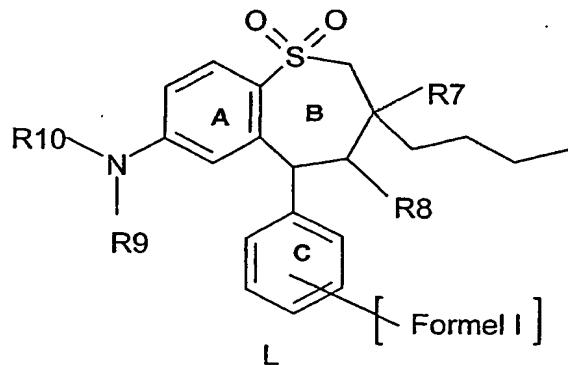
20 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

4. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander

- 5 -(CH₂)₀₋₁-NH-(C=O)₀₋₁-(C₃-C₂₅)-Alkylen-(C=O)₀₋₁-NH-L , wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch O-Atome ersetzt sein können;
- 10 H, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylenresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
- 15 SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂ , S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;
- 20 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

L



R7 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R8 H, OH, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl;

5

R9 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R10 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

10 worin einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung -(CH₂)₀₋₁-NH-(C=O)₀₋₁-(C₃-C₂₅)-Alkylen-(C=O)₀₋₁-NH-L ,wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch O-Atome ersetzt sein können, besitzt,
sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

15 5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

20

7. Arzneimittel, gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen, die den Lipidstoffwechsel normalisieren, enthält.

25 8. Arzneimittel, gemäß Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren,

30 Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase

inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, 5 H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyte-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, 10 TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptine, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

9. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur 15 Anwendung als Medikament zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger 20 vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hyperlipidämie.

25 12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Senkung des Serumcholesterinspiegels.

30 13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 01/14532

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D409/12 A61K31/397 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 95 35277 A (SCHERING CORP) 28 December 1995 (1995-12-28) page 8 -page 9; claims; examples ---	1,5,9-11
Y	WO 95 08532 A (SCHERING CORP ; ROSENBLUM STUART B (US); DUGAR SUNDEEP (US); BURNET) 30 March 1995 (1995-03-30) claims; examples 4-6 ---	1,5,9-11
A	WO 96 19450 A (SCHERING CORP) 27 June 1996 (1996-06-27) page 21 -page 22; claims ---	1-14
A	WO 96 08484 A (MONSANTO CO ; LEE LEN FANG (US); MILLER RAYMOND EUGENE (US); TREMON) 21 March 1996 (1996-03-21) claims ---	1-14
	-/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 February 2002

Date of mailing of the international search report

06/03/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040; Tx. 31 651 epo nl;
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 01/14532

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 01687 A (LEE LEN F ;REITZ DAVID B (US); SEARLE & CO (US); LI JINGLIN J (US)) 13 January 2000 (2000-01-13) claims -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No
PCT/EP 01/14532

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9535277	A 28-12-1995	AU 2943095 A CA 2191455 A1 EP 0766667 A1 JP 10501811 T WO 9535277 A1 US 5688785 A	15-01-1996 28-12-1995 09-04-1997 17-02-1998 28-12-1995 18-11-1997
WO 9508532	A 30-03-1995	US 5631365 A AT 180249 T AU 681445 B2 AU 7795294 A CN 1131416 A ,B CZ 9600839 A3 DE 69418613 D1 DE 69418613 T2 DK 720599 T3 EP 0720599 A1 ES 2132432 T3 FI 961300 A GR 3030312 T3 HU 73852 A2 JP 2803908 B2 JP 8509989 T KR 186853 B1 NO 961133 A NZ 274041 A PL 313589 A1 RU 2138480 C1 SG 46208 A1 SK 35596 A3 TW 427974 B WO 9508532 A1 US 5767115 A US 5846966 A ZA 9407086 A CZ 288891 B6	20-05-1997 15-06-1999 28-08-1997 10-04-1995 18-09-1996 14-08-1996 24-06-1999 30-09-1999 08-11-1999 10-07-1996 16-08-1999 21-03-1996 30-09-1999 30-09-1996 24-09-1998 22-10-1996 01-05-1999 20-03-1996 19-12-1997 08-07-1996 27-09-1999 20-02-1998 05-02-1997 01-04-2001 30-03-1995 16-06-1998 08-12-1998 14-03-1995 12-09-2001
WO 9619450	A 27-06-1996	US 5656624 A AT 213230 T AU 4419896 A CA 2207627 A1 EP 0869942 A1 JP 10511938 T WO 9619450 A1	12-08-1997 15-02-2002 10-07-1996 27-06-1996 14-10-1998 17-11-1998 27-06-1996
WO 9608484	A 21-03-1996	AT 199718 T AU 700557 B2 AU 3373695 A BR 9508916 A CA 2199944 A1 DE 69520364 D1 DE 69520364 T2 DK 781278 T3 EP 0781278 A1 ES 2155136 T3 JP 10505830 T PT 781278 T US 6268392 B1	15-03-2001 07-01-1999 29-03-1996 30-12-1997 21-03-1996 19-04-2001 13-09-2001 17-04-2001 02-07-1997 01-05-2001 09-06-1998 30-08-2001 31-07-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int	ional Application No
PCT/EP 01/14532	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9608484	A	WO	9608484 A1	21-03-1996
		US	5994391 A	30-11-1999
		US	6107494 A	22-08-2000
		US	6262277 B1	17-07-2001
		US	2002013476 A1	31-01-2002
WO 0001687	A 13-01-2000	US	5994391 A	30-11-1999
		AU	4820299 A	24-01-2000
		BG	105206 A	28-09-2001
		BR	9911737 A	11-12-2001
		CN	1312805 T	12-09-2001
		EP	1091953 A1	18-04-2001
		HR	20010004 A1	31-12-2001
		NO	20010016 A	02-03-2001
		WO	0001687 A1	13-01-2000
		US	6107494 A	22-08-2000
		US	6262277 B1	17-07-2001
		US	2002013476 A1	31-01-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int: nationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/14532

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D409/12 A61K31/397 A61P9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 95 35277 A (SCHERING CORP) 28. Dezember 1995 (1995-12-28) Seite 8 -Seite 9; Ansprüche; Beispiele	1,5,9-11
Y	WO 95 08532 A (SCHERING CORP ; ROSENBLUM STUART B (US); DUGAR SUNDEEP (US); BURNET) 30. März 1995 (1995-03-30) Ansprüche; Beispiele 4-6	1,5,9-11
A	WO 96 19450 A (SCHERING CORP) 27. Juni 1996 (1996-06-27) Seite 21 -Seite 22; Ansprüche	1-14
A	WO 96 08484 A (MONSANTO CO ; LEE LEN FANG (US); MILLER RAYMOND EUGENE (US); TREMON) 21. März 1996 (1996-03-21) Ansprüche	1-14
	-/-	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
25. Februar 2002	06/03/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV-Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Chouly, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/14532

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00 01687 A (LEE LEN F ;REITZ DAVID B (US); SEARLE & CO (US); LI JINGLIN J (US)) 13. Januar 2000 (2000-01-13) Ansprüche -----	1-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int'l. Aktenzeichen

PCT/EP 01/14532

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9535277	A	28-12-1995	AU 2943095 A CA 2191455 A1 EP 0766667 A1 JP 10501811 T WO 9535277 A1 US 5688785 A	15-01-1996 28-12-1995 09-04-1997 17-02-1998 28-12-1995 18-11-1997
WO 9508532	A	30-03-1995	US 5631365 A AT 180249 T AU 681445 B2 AU 7795294 A CN 1131416 A ,B CZ 9600839 A3 DE 69418613 D1 DE 69418613 T2 DK 720599 T3 EP 0720599 A1 ES 2132432 T3 FI 961300 A GR 3030312 T3 HU 73852 A2 JP 2803908 B2 JP 8509989 T KR 186853 B1 NO 961133 A NZ 274041 A PL 313589 A1 RU 2138480 C1 SG 46208 A1 SK 35596 A3 TW 427974 B WO 9508532 A1 US 5767115 A US 5846966 A ZA 9407086 A CZ 288891 B6	20-05-1997 15-06-1999 28-08-1997 10-04-1995 18-09-1996 14-08-1996 24-06-1999 30-09-1999 08-11-1999 10-07-1996 16-08-1999 21-03-1996 30-09-1999 30-09-1996 24-09-1998 22-10-1996 01-05-1999 20-03-1996 19-12-1997 08-07-1996 27-09-1999 20-02-1998 05-02-1997 01-04-2001 30-03-1995 16-06-1998 08-12-1998 14-03-1995 12-09-2001
WO 9619450	A	27-06-1996	US 5656624 A AT 213230 T AU 4419896 A CA 2207627 A1 EP 0869942 A1 JP 10511938 T WO 9619450 A1	12-08-1997 15-02-2002 10-07-1996 27-06-1996 14-10-1998 17-11-1998 27-06-1996
WO 9608484	A	21-03-1996	AT 199718 T AU 700557 B2 AU 3373695 A BR 9508916 A CA 2199944 A1 DE 69520364 D1 DE 69520364 T2 DK 781278 T3 EP 0781278 A1 ES 2155136 T3 JP 10505830 T PT 781278 T US 6268392 B1	15-03-2001 07-01-1999 29-03-1996 30-12-1997 21-03-1996 19-04-2001 13-09-2001 17-04-2001 02-07-1997 01-05-2001 09-06-1998 30-08-2001 31-07-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/14532

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9608484	A		WO 9608484 A1	21-03-1996
			US 5994391 A	30-11-1999
			US 6107494 A	22-08-2000
			US 6262277 B1	17-07-2001
			US 2002013476 A1	31-01-2002
WO 0001687	A	13-01-2000	US 5994391 A	30-11-1999
			AU 4820299 A	24-01-2000
			BG 105206 A	28-09-2001
			BR 9911737 A	11-12-2001
			CN 1312805 T	12-09-2001
			EP 1091953 A1	18-04-2001
			HR 20010004 A1	31-12-2001
			NO 20010016 A	02-03-2001
			WO 0001687 A1	13-01-2000
			US 6107494 A	22-08-2000
			US 6262277 B1	17-07-2001
			US 2002013476 A1	31-01-2002

